



HAL
open science

Synthèse et réactivité des disilanes : applications vers la synthèse de la 10-silatestostérone

Audrey Giros

► **To cite this version:**

Audrey Giros. Synthèse et réactivité des disilanes : applications vers la synthèse de la 10-silatestostérone. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA112412 . tel-01131671

HAL Id: tel-01131671

<https://theses.hal.science/tel-01131671>

Submitted on 15 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Comprendre le monde,
construire l'avenir®



UNIVERSITE PARIS SUD

ÉCOLE DOCTORALE : *Chimie de Paris Sud*

Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay

Laboratoire de Synthèse Organique et Méthodologie

DISCIPLINE Chimie Organique

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 18/12/2012

par

Audrey GIROS

Synthèse et réactivité des disilanes :
Applications
vers la synthèse de la 10-silatestostérone

Directeur de thèse :

Luis Blanco

Directeur de recherches - Université Paris Sud

Composition du jury :

Président du jury :

Rapporteurs :

Examineur :

Co-encadrante :

Directeur de thèse :

Jean-Pierre Mahy

Silvia Díez-González

Serge Thorimbert

Muriel Durandetti

Sandrine Deloisy

Luis Blanco

Professeur - Université Paris Sud

Lecturer - Imperial College London

Professeur - Université Pierre et Marie Curie

Maître de conférences - Université de Rouen

Maître de conférences - Université Paris Sud

Directeur de recherches - Université Paris Sud

Remerciements

J'imagine déjà ces quelques pages affichées dans le couloir du laboratoire... je vous vois parcourir les lignes, chercher les blagues et les anecdotes qui ont marqué cette thèse! Et bon nombre d'entre vous savent qu'elles sont nombreuses!

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans le porteur de ce projet qu'est la synthèse de la 10-silatestostérone, à savoir Monsieur Luis Blanco, Chargé de Recherches que je souhaite remercier pour l'excellente formation qu'il m'a dispensée au cours de ces trois années, pour sa paillasse impeccable et pour la blague de la bouteille faite à ma sœur... Merci aussi à Madame Sandrine Deloisy, Maître de Conférences, pour l'impulsion qu'elle a su donner à ce projet. Merci pour les discussions nombreuses, qu'elles soient scientifiques ou personnelles.

Afin de ne pas déroger à la tradition, mes deuxièmes remerciements iront au Professeur David Aitken, Directeur du Laboratoire de Synthèse Organique et Méthodologie « ex Carbocycles», de m'avoir chaleureusement accueillie au sein de son laboratoire, de m'avoir toujours soutenue dans mes projets, aussi ambitieux qu'ils soient, tels que la mise en place d'une borne wifi et l'installation d'un espace de travail pour les étudiants, « forces vives du laboratoire » comme il aime à les appeler!

Je souhaite remercier monsieur Thorimbert, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, Madame Díez-González, Lecturer à l'Imperial College of London ainsi que Madame Muriel Durandetti Maître de Conférences à l'université de Rouen d'avoir accepté de juger mon travail. Merci également à Monsieur Jean-Pierre Mahy, Professeur à l'Université Paris Sud, ce fut un réel plaisir de vous avoir en tant que président de jury.

Grand merci aux membres permanents du LSOM...vous êtes uniques! Grâce à vous j'en ai beaucoup appris sur les relations humaines. Merci à Valérie pour les petits dépannages au quotidien et pour ton légendaire direct du droit. Merci à Sylvie, maître des clés, et à Jean, véritable indic du laboratoire, de m'avoir servi de cobaye (acours de ces trois années, doliprane, coca-cola, mayonnaise, huile et autres substances ont été ajoutés à ton café quotidien). Dans la team du labo 4, je souhaiterais aussi remercier Florence pour son célèbre « Merci de » et Virginie, pour savoir si bien garder les secrets et être le gourou de la secte « savoir dire non ». Je souhaite remercier Antoine, d'avoir toujours cherché à enrichir notre culture chimique, entre autres par l'organisation des séminaires de laboratoire, et pour sa capacité à détecter le cyanure à 1 ppm. Merci à Thomas, très bon nageur et champion de ping-pong, d'avoir pris le temps de m'écouter pendant ces quelques

mois qui n'ont pas été les plus simples! J'en profite aussi pour remercier la dream-team qui s'est chargée de corriger la dernière version de mon ppt que j'avais écrasée!!! Merci à Gérard pour sa sympathie, à Marie-Claire pour sa gentillesse, et à Momo pour son énorme bonne humeur au quotidien! Enfin, merci à Nicolas, pour pleins de choses, en particulier tes conseils ainsi que pour la petite réunion Tupperware quatre jours avant ma soutenance!!! Merci pour les nombreuses discussions professionnelles, qui je l'espère, seront encore nombreuses.

Mes remerciements s'adressent aussi aux étudiants de ce laboratoire. Houssam pour sa passion et Xavier d'être abusé par divers mythes en particulier celui que Courbevoie est trop loin pour venir dire bonjour à ses ex-collègues de labo, Hendrik d'avoir changé et aussi d'avoir dilué mon HCl 1 M. Merci à ma petite Nisrine pour ces deux ans partagés dans le labo 2, qui sont difficiles à résumer en quelques lignes! Merci à Claire (Yo meuf!), à Hawraa (on dit « crotte de bique! »), aux stagiaires et post-docs : Arpad, Iwan, Cécile, Julie, Huméra (continue à évaporer la pyridine au rotavap!), Ken (continue ta colonne!), Pauline et Tuyet (mes deux phénoménales stagiaires!) , Julien (célèbre tortue ninja!!) et Ludovic, pour tes conseils avisés. Merci à toi Filipé pour ton ouverture d'esprit et tes nombreux textos d'encouragements. Enfin merci à Bastien, PA, Alex, Andrei, Freddy, Morgan, Rodolphe et Denis de tant aimer mon histoire de canapé rouge!

Je souhaite aussi remercier Florian, pour son soutien aussi bien matériel que moral. Pour sa voiture, qui je le pense vaut aussi 50 euros, pour son écoute et sa patience. Grand merci à ma petite Amandine, d'avoir tant *plagé* avec moi! Que veux-tu, on ne peut rien y faire, c'est dans notre nature... mais toi tu caches bien ton jeu et je t'en félicite! Merci à toi « ma copine de labo » d'avoir été là dans les moments drôles (je ne doute pas qu'il y en aura d'autres) et ceux qui l'étaient un peu moins. Merci à vous deux pour l'organisation de ma soutenance de thèse, vous avez géré!

Je ne pourrais rendre ce manuscrit sans remercier « mes amis de Toulouse », même si maintenant, il n'y a vraiment plus personne à Toulouse! Ces trois années se sont écoulées au rythme de nos WEs organisés. En guise de remerciements, je souhaite faire allusion à quelques anecdotes de ces WEs : merci à Amélie pour sa phrase culte sur le fonctionnement des jacuzzis, à Rémi d'avoir repassé ma chemise d'entretien, à Camille d'avoir filmé ma thèse (au final je serai vraiment contente d'avoir un film de ma soutenance cocotte!), à fof pour son « give me five doys » (et pour nos repas presque parfaits), à pH pour son célèbre « si j'ai pas 15 % d'augmentation, je me casse », à Magali pour le « c'est un flan poireux », à Céline d'avoir lancé la mode du Roomba (j'en veux un!) , et à Ben de persister à croire que la veste de fof lui va bien! Merci à vous tous pour vos encouragements et votre soutien!

Merci également à mes potes de l'ICMMO, qui ont su rendre cette thèse beaucoup plus légère, à coup de petites soirées, repas, goûters... Merci à Angie de préférer un gâteau Elsa à mes gâteaux maison, à Ralph d'avoir ramené la choucroute, à Nicolo de nous avoir fait découvrir son pays et Rosalia, à Didier pour ses conseils avisés et son humour si... spécial, à Gilles pour sa bonne humeur, à Pierre de ne pas donner de nouvelles, et à Francelin, de son vrai nom Paupiette, pour nos discussions si intéressantes. Merci à Aurélie (pour sa bienveillance et le prêt de son GPS), et à Nath (magnifique imitatrice de Doris) pour cette soirée de folie où portail, essuis glaces et rétroviseurs ne nous ont pas résisté! Grand merci à Myriam d'avoir répondu présente dans les moments difficiles, le soutien que tu m'as apporté n'a pas de prix. Enfin merci à vous tous pour votre ouverture d'esprit!

Tout petit merci à toi Matthieu, de m'avoir encouragée, soutenue et consolée. Je sais que tu ne voulais pas revivre une seconde thèse, mais tu as tenu bon. Je te serai toujours reconnaissante de t'être relevé à 3 heures du matin un dimanche de Novembre pour m'aider à finir de mettre en page mon manuscrit que je devais imprimer le lundi à 11 h! Sache toutefois qu'il y a bien une chose que je regrette : c'est que tu aies pris des photos floues de ma soutenance BMA.

J'aimerais également remercier Manu et Eric, car c'est à vous que je dois mes bases d'expérimentatrice en chimie organique. Vous avez su me communiquer votre passion et avez motivé mon choix de faire une thèse. Merci beaucoup à Manu pour tes petits mails de conseils et de soutien (keep contact!).

Dans un dernier temps, je souhaite remercier mes parents d'avoir toujours respecté mes choix, d'avoir su me conseiller et peut-être simplement d'avoir toujours été là pour moi. Merci à ma sœur d'avoir pu venir à ma soutenance (je sais, je sais, tu veux faire une thèse toi aussi pour les cadeaux à la fin), et à mon frère d'être libre comme Max!

Enfin, merci à ChemDraw de classer le squelette des stéroïdes dans les aromatiques, à l'ISCO, à l'IR qui a lâché pendant les vacances, à ma voisine du dessus d'avoir nui à la tranquillité de ma rédaction, à JP Baltaze qui a toujours un petit mot gentil, à Jessie pour les publis, à Disilane (mon poisson rouge), et à tous ceux que j'ai oublié!

Sur ce, laissez-moi vous conter mes aventures scientifiques et mes tentatives de synthèse de la 10-silatestostérone...

Table des matières

Introduction	1
Le silicium	1
La chimie du silicium	2
Chapitre I : Du silicium a la 10-silatestostérone	5
A : Molécules d'intérêts biologiques contenant un atome de silicium	5
A.1 : Molécules siliciées d'origine naturelle	5
A.2 : Molécules organosiliciées biologiquement actives	6
A.2.1 : Molécules organosiliciées sans analogues carbonés stables	6
A.2.1.a : Les silatranes	6
A.2.1.b : Les polysilanolés	7
A.2.2 : La silylation pour augmenter la lipophilie d'une molécule	10
A.2.2.a : La karentécine	10
A.2.2.b : Les amino-acides	11
A.2.3 : Apports de la silasubstitution	12
A.2.3.a : Silaproliné	12
A.2.3.b : Les molécules odorantes	13
A.2.3.c : Silapipéridine et silapyrrolidines	15
A.2.4 : Les silastéroïdes	18
A.2.4.a : O- et C-Silylation	19
A.2.4.b : Les 6-silastéroïdes	19
B : De la testostérone à la 10-silatestostérone	23
B.1 : La testostérone	23
B.1.1 : Présentation de la testostérone	23
B.1.2 : Synthèses de la testostérone	23
B.1.3 : Métabolisme de la testostérone	26
B.2 : Vers la synthèse de la 10-silatestostérone	28
B.2.1 : Enjeux	28
B.2.2 : Synthèse de composés contenant un atome de silicium à la jonction de deux cycles	28
B.2.2.a : Exemples issus de la littérature	28
B.2.2.b : Travaux du laboratoire	30
B.2.3 : Objectifs	32
Chapitre II : Synthèse et reactivite des disilanes	35
A : Synthèse d'espèces silylées riches en électrons	37
A.1 : Synthèse de radicaux silylés	37
A.2 : Synthèse de composés présentant une liaison silicium-métal	38
A.3 : Synthèse des silylures	39
A.3.1 : Synthèse de silylures à partir de composés mixtes Si-Sn et Si-Ge	39
A.3.2 : Synthèse de silylures à partir d'hydrogénosilanes	40
A.3.3 : Synthèse de silylures à partir d'halogénosilanes	41
A.3.3.a : Première synthèse d'un silylure à partir d'un bromosilane	42
A.3.3.b : Synthèse de silylures par voie électrochimique	42
A.3.3.c : Synthèse de silylures par échange halogène-lithium	43
A.3.4 : Synthèse de silylures à partir de disilanes	46
A.3.4.a : A partir de disilanes contenant au moins un groupe aryle	46

A.3.4.b : A partir de disilanes non symétriques	46
A.3.4.c : Synthèse en version asymétrique	48
A.3.4.d : A partir de l'hexaméthylidisilane	48
A.3.5 : Synthèse de silylures par coupure d'une liaison Si-C	49
A.3.6 : Conclusion	50
B : Synthèse de disilanes non symétriques	51
B.1 : Obtention de disilanes non symétriques à partir de chlorosilanes.....	52
B.1.1 : Principe	53
B.1.2 : Résultats	53
B.2 : Un dichlorodisilane : une porte vers la diversification des disilanes	57
B.2.1 : Réaction de déphénylation chlorative par utilisation de HCl gazeux.....	57
B.2.1.a : Exemples de la littérature	57
B.2.1.b : Résultats.....	59
B.2.2 : Réaction de déphénylation chlorative par utilisation du chlorure d'acétyle	60
B.2.2.a : Exemples de la littérature	60
B.2.2.b : Résultats avec le 1,1,1-triméthyl-2,2,2-triphényldisilane	62
B.2.2.c : Résultats avec le 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane	64
B.2.2.d : Application	67
C : Coupure de la liaison Si-Si et applications	69
C.1 : Formation de liaisons Si-C à partir d'un silylure dans la littérature	69
C.1.1 : Formation de liaisons Si-C par substitution nucléophile	69
C.1.2 : Formation d'une liaison Si-C par addition-1,2 d'un silylure sur une fonction carbonylée... 70	
C.2 : Essais de détermination de la sélectivité de la coupure hétérolytique de la liaison σ (Si-Si)	72
C.2.1 : Conditions expérimentales de la séquence	73
C.2.2 : Premiers essais de piégeage par substitution nucléophile.....	74
C.2.2.a : Additions des silylures sur des halogénures de benzyle	74
C.2.2.b : Additions des silylures sur des bromures aryliques	75
C.2.2.c : Premier essai de coupure d'un disilane non symétrique	76
C.2.3 : Essais de piégeage des silylures par réaction avec des composés carbonylés.....	77
C.2.3.a : Essais de piégeage des silylures par réaction sur la cyclohexanone	77
C.2.3.b : Essais de piégeage des silylures par réaction sur la benzophénone.....	77
C.2.4 : Piégeage par addition d'eau	80
C.2.5 : Essais de détermination de la sélectivité de la coupure hétérolytique du tétraméthylidiphényldisilane par RMN ^1H	82
C.2.6 : Conclusion.....	84
C.3 : Addition de silylures issus de la coupure hétérolytique de disilanes sur des composés carbonylés α,β -éthyléniques.....	85
C.3.1 : Formation d'une liaison Si-C à partir d'un disilane et d'un composé carbonyle α,β -insaturé dans la littérature.....	85
C.3.1.a : Réaction de bis-silylation pallado-catalysée d'un composé carbonyle α,β -insaturé... 85	
C.3.1.b : Réactions d'addition-1,4	86
C.3.2 : Réactions sur la cyclohex-2-énone	88
C.3.3 : Addition de silyllithiens sur le cyclohexènedicarboxaldéhyde	90
C.3.3.a : Réactions sur le 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane	91
C.3.3.b : Réactions sur d'autres disilanes	93
C.3.3.c : Essais d'hydrolyse d'un éther d'énol silylique	93
C.3.3.d : Conclusion	94
C.3.4 : Réaction de silyllithiens en présence de dérivés du cuivre sur le cyclohexène1-carboxylate de méthyle.....	94
C.3.5 : Conclusion.....	96
Conclusion.....	96

CHAPITRE III : Vers la synthèse de la 10-silatestostérone	105
But du travail	99
A : Synthèse du disilane cyclique précurseur du cycle A de la 10-silatestostérone	100
A.1 : Présentation des différentes stratégies de synthèse.....	100
A.2 : Synthèses autour d'un atome de silicium central (voies A et B)	101
A.2.1 : Essai de synthèse à partir du trichlorométhylsilane (voie A)	102
A.2.2 : Essais de synthèse à partir du triméthoxyméthylsilane (voie B).....	104
A.3 : Stratégies de synthèse à partir d'un disilane (voies C et D).....	109
A.3.1 : Synthèse du 3-hydroxypropyldisilane via l'éther p méthoxybenzylique (voie C)	110
A.3.2 : Synthèse du 3-hydroxypropyldisilane via un allyldisilane (voie D)	112
A.3.3 : Synthèse du 3-oxopropyldisilane à partir du 3-hydroxypropyldisilane.....	116
A.4 : Réaction ène	117
A.4.1 : Principe	117
A.4.2 : Réactions ène de composés possédant une unité siliciée	118
A.4.2.a : Réaction ène de composés présentant une fonction allylsilane comme unité ène ..	118
A.4.2.b : Réaction ène de composés présentant une fonction vinylsilane	120
A.4.2.c : Travaux antérieurs du laboratoire	123
A.4.2.d : Synthèse du cycle A de la 10-silatestostérone.....	123
B : Synthèse de la partie C&D du silastéroïde	137
B.1 : Synthèse de la dicétone de Hajos-Parrish.....	138
B.1.1 : Synthèse racémique de la dicétone d'Hajos-Parrish	138
B.1.2 : Résolution cinétique par réduction enzymatique	139
B.1.3 : Synthèse de la dicétone d'Hajos-Parrish en série énantiosélective	140
B.2 : Fonctionnalisations	142
B.2.1 : Par réduction sélective puis protection.....	142
B.2.2 : Carboxylation en α de l'énone puis estérification.....	143
B.2.3 : Hydrogénation	148
B.2.4 : Réduction de la fonction cétone	149
B.2.5 : Mesylation de la fonction alcool puis élimination.....	150
B.2.6 : Protection de la fonction alcool via des benzoates puis élimination	151
Conclusion :	153
Conclusion générale.....	157
Indications générales	161
Modes opératoires du Chapitre II	163
Modes opératoires du Chapitre III	192
Annexe	215
Références bibliographiques	219

Abréviations

Å	Angström
Ac	Acétyle
All	Allyle
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
aq.	Aqueux
Ar	Aryle
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
CAS	Chemical abstract service
CCM	Chromatographie sur couche mince
C.D.	Composé de départ
cm	Centimètre
conv.	Conversion
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
CSA	Camphorsulfonic acid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
dia	Diastéréoisomères
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DME	Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ee	Excès énantiomérique
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EP	Ether de pétrole
éq.	Equivalent
ESI	Electrospray Ionisation
Et	Ethyle
<i>Et al.</i>	<i>Et alii</i>
f	Faible
F	Forte
g	Gramme
GC	Gas chromatography
GC-MS	Gas chromatography - Mass spectra
h	Heure
HMPT	Hexaméthylphosphorotriamide
HR	Haute résolution
IC	Ionisation chimique
IE	Impact électronique
Ile	Isoleucine
iPr	Isopropyle
IR	Infra-rouge
I.U.P.A.C.	International Union of Pure and Applied Chemistry
kcal	Kilocalories
kg	Kilogrammes

kJ	Kilojoules
L	Litre
LDA	Lithium diisopropylamide
Leu	Leucine
Liq.	Liquide
Lys	Lysine
m	<i>Méta</i>
m	Moyenne
M	Molaire
Me	Méthyle
Min	Minute
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
mm	Millimètre
MMC	Magnesium methylcarbonate
Mol	Mole
MOM	Méthoxyméthyle
Ms	Mésyle
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Sepctroscopy
p	<i>Para</i>
Pf	Point de fusion
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
Pr	Propyle
Pro	Proline
Pyr.	Pyridine
quant.	Quantitatif
Rf	Rapport frontal
Rdt	Rendement
rfx	Reflux
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Diffraction des rayons X
SDM	Spectroscopie de masse
SN	Substitution Nucléophile
T °C	Température en degré Celsius
t.a.	Température ambiante
t.i.	Température initiale
t-Bu	<i>Tert</i> -butyle
T_{éb}	Température d'ébullition
THF	Tétrahydrofurane
Tyr	Tyrosine
Δ	Chauffage

INTRODUCTION

Le silicium est, après l'oxygène, le deuxième élément le plus abondant de l'écorce terrestre. Il représente 25 % de sa masse. Essentiellement présent sous forme de silice dans le sable et de silicates, ses propriétés ainsi que celles de ses dérivés en font un élément intéressant. Sa première utilisation remonte à l'antiquité où le sable est utilisé comme précurseur dans la fabrication du verre. Aujourd'hui les applications du silicium sont nombreuses. En électronique, c'est un élément clef des semi-conducteurs et des cellules photovoltaïques.¹ Au quotidien, il est utilisé sous forme de polymères (silicones) dans les pneus, les semelles de chaussures, les produits de traitement des cheveux, les lentilles des LED, les peintures, les moules à gâteaux...

Le silicium

Le silicium appartient à la famille des métalloïdes de la classification périodique. Placé directement sous le carbone, il partage un certain nombre de ses propriétés mais possède aussi des caractéristiques qui lui sont propres.

Son rayon atomique de 106 pm et son rayon de covalence de 117 pm sont environ 1.5 fois plus importants que ceux du carbone (66 pm et 77 pm respectivement). La longueur des liaisons qu'il forme avec d'autres éléments en est donc affectée. Une liaison Si-H mesure 1.48 Å alors que la liaison C-H est en moyenne de 1.09 Å. De même, la liaison Si-O qui mesure 1.63 Å est plus longue que son équivalent carboné (C-O) de 0.22 Å. Enfin, la liaison Si-C mesure 1.89 Å contre 1.54 Å pour la liaison C-C. Comparés à des structures organiques classiques, les édifices atomiques similaires possédant un atome de silicium sont donc plus volumineux.

La structure électronique du silicium $1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2, 3p^2$ lui confère tout comme le carbone un caractère tétravalent. Cependant, les orbitales 3d vacantes laissent la porte ouverte à des édifices pentacoordonnés (formés lors de substitutions nucléophiles par exemple) et hexacoordonnés stables.

Par comparaison au carbone, le silicium est un élément électropositif (électronégativité de 1.9 sur l'échelle de Pauling contre 2.5 pour le carbone). Il se lie donc très fortement au fluor² ($E_{\text{liaison}} = 565$ kJ/mol contre 485 kJ/mol avec le carbone) et est plus oxophile² que le carbone ($E_{\text{liaison}} = 452$ kJ/mol contre 358 kJ/mol avec le carbone).

La chimie du silicium

Les propriétés uniques du silicium lui confèrent donc une réactivité différente de celle du carbone.

Les silanes, composés chimiques de formule $\text{Si}_n\text{H}_{2n+2}$, analogues siliciés des alcanes, sont des espèces réactives contrairement à leurs analogues carbonés qui sont quasiment inertes. Le plus volatile d'entre eux, le silane SiH_4 , s'enflamme spontanément au contact de l'air. Lorsque leur masse molaire est plus élevée, ces composés sont stables dans les conditions de pression, de température et d'hygrométrie ambiantes ainsi que sur gel de silice.

La liaison Si-H peut être activée par divers type de métaux tels que le platine, le palladium, le ruthénium, le nickel ou le cuivre pour réagir avec les composés insaturés selon une réaction d'hydrosilylation. Une seconde méthode de fonctionnalisation d'une liaison Si-H est l'insertion d'un carbène dans cette liaison afin de créer une liaison Si-C. Enfin, la liaison Si-H est sensible à l'oxydation chimique, et à l'hydrolyse, en particulier, en milieu physiologique.

De nombreux halogénosilanes (Si-X) sont quant à eux des composés commerciaux. Bien que l'énergie de la liaison Si-Cl soit plus importante² que celle de la liaison C-Cl (381 kJ/mol *versus* 327 kJ/mol), ce sont des molécules plus réactives que leurs analogues carbonés. En particulier, les halogénosilanes sont très sensibles à la substitution nucléophile et, en particulier, s'hydrolysent aisément.

Les alcoxysilanes (Si-OR) sont des composés, pour nombre d'entre eux, commerciaux et stables qui n'ont pas besoin d'être manipulés sous atmosphère inerte. Ils peuvent être chromatographiés, dans une certaine limite, à savoir que les monoalcoxysilanes supportent mieux le gel de silice que les trialcoxysilanes. Alors que la substitution nucléophile d'un groupe alcoxy sur un atome de carbone est difficile, c'est une réaction aisée sur un atome de silicium. Comme ils sont moins réactifs que les chlorosilanes, ce sont de bons substitués des polychlorosilanes vis-à-vis de la substitution nucléophile dans la mesure où ils sont plus sélectifs. De plus, lors d'une substitution nucléophile, un triméthoxysilane sera plus réactif qu'un diméthoxysilane, lui-même plus réactif qu'un monométhoxysilane.

Les silanols (Si-OH) sont quant à eux stables et plus acides que leurs analogues carbonés.³ Ils se déshydratent aisément de manière intermoléculaire. C'est la réaction de base pour former des silicones ou polysiloxanes à partir de silanediols et de silanetriols.

Enfin, le silicium est reconnu pour sa difficulté à former des dérivés stables présentant des liaisons Si-C multiples. L'existence des silènes (Si=C) a été pendant bien longtemps supposée : initialement formés dans des conditions de pyrolyse à partir de silacyclobutanes, ils dimérisaient⁴ sans pouvoir être isolés. Ces espèces ont été ensuite mises en évidence par piégeage.^{5,6} Ces liaisons Si=C se caractérisent par une énergie de formation élevée et une énergie de liaison plutôt faible (35 kJ/mol) en comparaison avec celle de la liaison C=C (65 kJ/mol).⁷ Toutefois, de nombreux efforts ont été réalisés pour isoler ces espèces^{8,9} et pour les stabiliser.^{10,11}

Les silanones (Si=O) sont des espèces très réactives et particulièrement sensibles aux attaques nucléophiles. Plus particulièrement, elles s'hydrolysent facilement en silanediols plus stables. Des efforts de stabilisation des silanones en vue de leur isolation sont actuellement en cours.¹²

Ainsi, le silicium à la fois proche et différent du carbone séduit de plus en plus les chimistes organiciens.¹³ Considéré comme un hétéroatome, il intervient comme élément de groupes protecteurs¹⁴ et dans les réactions d'oléfination de Peterson,¹⁵ d'allylation de Sakurai,^{16,17} ou d'oxydation de Tamao.^{18,19,20} Il peut aussi être utilisé en tant que lien temporaire^{21,22} pour réaliser des réactions intramoléculaires²³ et améliorer la cinétique, la régio- et/ou la stéréosélectivité²⁴ d'une réaction. Ses similitudes avec le carbone peuvent aussi faire du silicium une alternative à ce dernier pour la synthèse de nouveaux composés biologiquement actifs silasubstitués.²⁵

CHAPITRE I :

DU SILICIUM A LA 10-SILATESTOSTERONE

A : Molécules d'intérêts biologiques contenant du silicium

Si le silicium est spontanément associé au monde minéral et le carbone au monde du vivant, leurs caractéristiques communes ont suscité l'imagination des auteurs de fiction. Certains ont même envisagé des formes de vie à base de silicium telle que la « Horta » présente dans l'épisode 104 de la série Star Trek. Loin d'un tel constat, il a cependant été prouvé que le silicium joue un rôle important dans la biosphère.

A.1 : Molécules siliciées d'origine naturelle

Chez certains organismes peu évolués comme les radiolaires du zooplancton et les micro-algues diatomées,²⁶ le rôle du silicium est bien compris. Ces espèces possèdent en effet un exosquelette à base de silice. De même, les plantes à spores de type *Equisetum* présentent des silicates dans leurs protubérances.²⁷

En 1965, une étude menée sur l'incorporation du silicium dans les cycles métaboliques de la bactérie *Proteus mirabilis*²⁸ a montré l'existence de complexes solubles dans l'eau présentant une liaison Si-O-C qui seraient issue de réactions entre l'acide orthosilicique (Si(OH)_4) et des composés organiques oxygénés. Ce microorganisme est aussi la seule espèce du monde vivant qui serait capable de créer une liaison Si-C.²⁸

Chez les végétaux, le silicium intervient comme un nutriment. Il est puisé du sol sous la forme d'acide orthosilicique.^{29,30} Ses bénéfices sur la croissance et la protection vis-à-vis des agents infectieux ont été prouvés sur le riz³¹ et, plus récemment, sur les graminées.³²

Chez les animaux, le silicium joue de nombreux rôles physiologiques. Il est considéré comme structurant et fonctionnel pour les os, le cerveau et les vaisseaux sanguins,³³ mais ses modes d'action biologiques ne sont pas clairement définis. Il est présent sous deux formes distinctes :

- Une forme soluble dans l'eau et capable de passer à travers la membrane cellulaire : l'acide orthosilicique (Si(OH)_4). Ce tétrahydroxysilane intervient par des liaisons hydrogène dans la structure secondaire des polymères des tissus conjonctifs. Sont concernés le collagène des os ou de la peau, l'élastine des tendons ou les glucosaminoglycanes des vaisseaux sanguins.

- Sous forme de polymères insolubles comme la silice, les silicates et le quartz. Ce dernier aurait un effet bénéfique sur la synthèse enzymatique du collagène des os.³⁴

Chez l'homme, le silicium se trouve en quantités supérieures (7 g) au fer (4 g) et au cuivre (100 mg). Il est présent sous les deux formes décrites précédemment chez l'animal. L'existence de composés présentant des liaisons Si-C n'a pas pu être, jusqu'à présent, détectée chez l'être humain.

A.2 : Molécules organosiliciées biologiquement actives

Bien qu'aucune molécule naturelle contenant au moins une liaison Si-C n'ait pu être mise en évidence chez l'homme, depuis les années 60, un certain nombre de composés organosiliciés ont été synthétisés et ont montré des activités biologiques intéressantes. Si pour certains la bioactivité fut découverte par hasard, pour d'autres, elle est le fruit d'un raisonnement plus poussé, où des composés organosiliciés biologiquement actifs ont été conçus à partir de molécules organiques elles-mêmes bioactives.

A.2.1 : Molécules organosiliciées sans analogues carbonés stables

A.2.1.a : Les silatranes

Les silatranes **1** (figure 1) sont des composés contenant un atome d'azote tétracoordonné et un atome de silicium pentacoordonné en tête de pont d'une molécule tricyclique de type propellane présentant une interaction transannulaire N->Si. La synthèse de ces molécules fut décrite pour la première fois en 1961³⁵ et, dès 1966, il fut démontré que leur activité biologique et leur toxicité sont directement liées à la nature du groupe R porté par l'atome de silicium (figure 1).³⁶

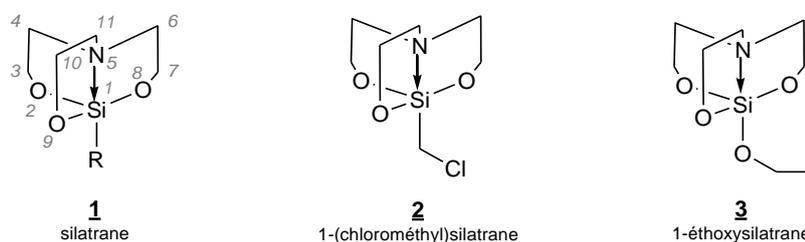


Figure 1

Les arylsilatranes sont, par exemple, des stimulateurs intenses des centres moteurs et respiratoires. Le *p*-chlorophénylsilatrane est d'ailleurs commercialisé comme raticide violent ($DL_{50} = 0.9-2.0$ mg/kg). Toxique pour d'autres animaux comme le singe ($DL_{50} = 14.0$ mg/kg), il

présente l'avantage de perdre son activité par hydrolyse des liaisons Si-O. Ainsi, les corps des rats empoisonnés deviennent rapidement inoffensifs pour la faune environnante.

Le 1-(chlorométhyl)silatrane **2** ainsi que le 1-éthoxysilatrane **3** présentent quant à eux une très large gamme d'effets :³⁷ ils facilitent ainsi la pousse des cheveux, la production d'œufs, la production de soie par les vers à soie ainsi que la guérison des brûlures. Un brevet concernant ce dernier champ d'application a d'ailleurs été déposé en 1977.³⁸

Ces effets qui s'apparentent à ceux des molécules siliciées naturelles laissent à penser que ces molécules agiraient comme des vecteurs lipophiles de silicium.

Enfin, certains silatranes présentent une activité antitumorale prononcée³⁹ réduisant l'invasion des cellules tumorales ainsi que la croissance des tumeurs. Une fois de plus, l'activité anticancéreuse est dépendante du groupe porté par l'atome de silicium ainsi que des groupes en position 3, 7 et 10.

A.2.1.b : Les polysilanols

A.2.1.b.i : Le diphénylsilanediol

Le diphénylsilanediol **4** (figure 2) est la première molécule organosiliciée pour laquelle une activité biologique a été trouvée. Synthétisée en 1912,⁴⁰ c'est quelques décennies plus tard que des propriétés anticonvulsives, permettant de contrôler l'épilepsie idiopathique, ont été mises en évidence.⁴¹ Toutefois de sévères effets secondaires sur le foie, le pancréas et les os ont pu être constatés lors d'essais chimiques *in vivo* réduisant à néant tout espoir d'applications thérapeutiques.⁴²

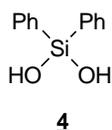


Figure 2 : diphénylsilanediol

A.2.1.b.ii : Autres silanediols

Les *gem*-diols sont des espèces généralement instables qui se déshydratent rapidement en composés carbonylés. Stabilisés par les enzymes dans les processus biologiques, ces intermédiaires sont essentiels dans l'inhibition de protéases.⁴³

La stabilité intrinsèque du silicium tétravalent ainsi que sa difficulté à former des liaisons Si=O ont permis d'envisager l'incorporation d'un motif silanediol dans le squelette carboné d'un peptide. Cet hydrate stable agit donc comme analogue de la fonction carbonyle.

En 1982, Almquist *et al.*⁴⁴ synthétisent l'inhibiteur **5** de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ACE), une métalloprotéase qui joue un rôle dans la régulation de la pression artérielle (figure 3).

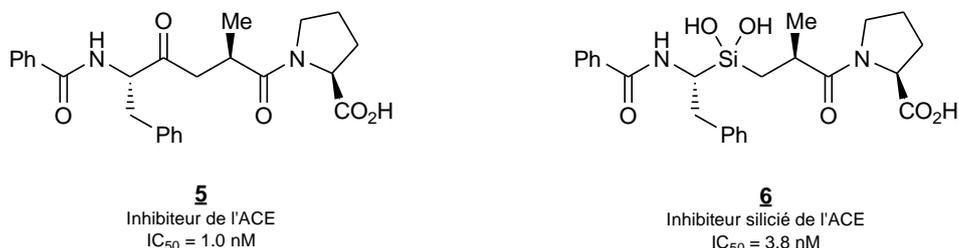


Figure 3

En 2005, Sieburth *et al.*⁴⁵ décrivent la synthèse de l'analogue silié **6** au composé **5** et démontrent que l'analogue peptidomimétique silié est reconnu par la protéase. Il est capable de se chélater à son site actif zincique puis de l'inhiber avec un IC₅₀ tout à fait comparable à son équivalent carboné.

Depuis, de nombreux groupes de recherche travaillent sur des synthèses efficaces de ces nouvelles molécules,⁴⁶ en vue de préparer une grande variété d'analogues. Le but est de faire varier les interactions avec les sites actifs et/ou d'augmenter la lipophilie des composés.⁴⁷

A.2.1.b.iii : Le méthylsilanetriol

Le méthylsilanetriol **7** (figure 4) est, quant à lui, un composé très controversé. Une recherche rapide sur internet permet de constater que de nombreuses vertus lui sont prêtées par le grand public. *Per os*, il aurait un effet bénéfique sur l'arthrose, l'arthrite, l'ostéoporose et les problèmes liés à la déminéralisation. Il limiterait aussi l'insuffisance veineuse. Sur la peau, il aurait une action cytoestimulante, hydratante et antioxydante. Il est commercialisé sous le nom de Conjonctyl®, un soluté stérile de monométhyltrisilanol de salicylate de sodium pour le comblement des dépressions cutanées.⁴⁸ Ce soluté avait initialement montré une activité antalgique dans les mastopathies polykystiques.²⁵

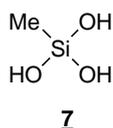


Figure 4 : Méthylsilanetriol

Depuis sa fabrication une longue controverse sur l'efficacité, la toxicité et la nature même de son principe actif oppose ses concepteurs et les autorités de mise sur le marché. La question de sa composition exacte en espèces silylés est régulièrement soulevée compte-tenu du fait que, dans

cette solution, le méthylsilanetriol **7** doit être stabilisé par des sels sodiques ou potassiques d'acide salicylique (ou citrique)⁴⁹ alors que les silanols sont considérés comme des espèces stables en solution aqueuse. Ainsi, en France, le méthylsilanetriol **7** a été interdit à la vente pour les administrations par voie orale peu de temps après avoir été autorisé.

Toutefois, au vu des effets observés tout à fait comparables à ceux des molécules siliciées d'origine naturelle, nombreux sont ceux qui pensent que cette molécule agirait simplement comme un transporteur de silicium jusqu'à un site actif.

A.2.1.b.iv : Le Cisobitan®

Le *cis*-2,6-diphénylhexaméthylcyclotétrasiloxane **8**, appelé aussi Cisobitan® (figure 5) a été présenté pour la première fois en 1969 dans un brevet de la société Dow Chemical.⁵⁰ Son équivalent carboné de type cétalique est une espèce fragile.

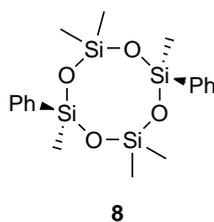


Figure 5 : *Cis*-2,6-diphénylhexaméthylcyclotétrasiloxane ou Cisobitan®

L'activité biologique de cette molécule a été découverte par hasard. Elle agit sur l'hypothalamus, l'hypophyse, l'utérus et les tissus sexuels et possède des propriétés proches de celles de la molécule d'œstrogène. Très rapidement et jusqu'en 1983, des tests cliniques ont montré des effets bénéfiques sur des hommes atteints du cancer du pancréas^{51, 52} ainsi qu'un effet antalgique.

Du fait de sa structure, sans groupe hydroxyle et si éloignée de la molécule d'œstrogène, les chercheurs pensent que le Cisobitan® agirait comme une pro-drogue qui serait bio-transformée en méthylphénylsilanediol pour devenir bioactive.⁵³

Plus récemment, une nouvelle famille de siloxanes actifs contre le cancer du pancréas a vu le jour. Brevetés sous le nom de SILA 409 **9**⁵⁴ et SILA 421 **10**, ces disiloxanes agirait directement sur les cellules cancéreuses sans être bio-transformées (figure 6).

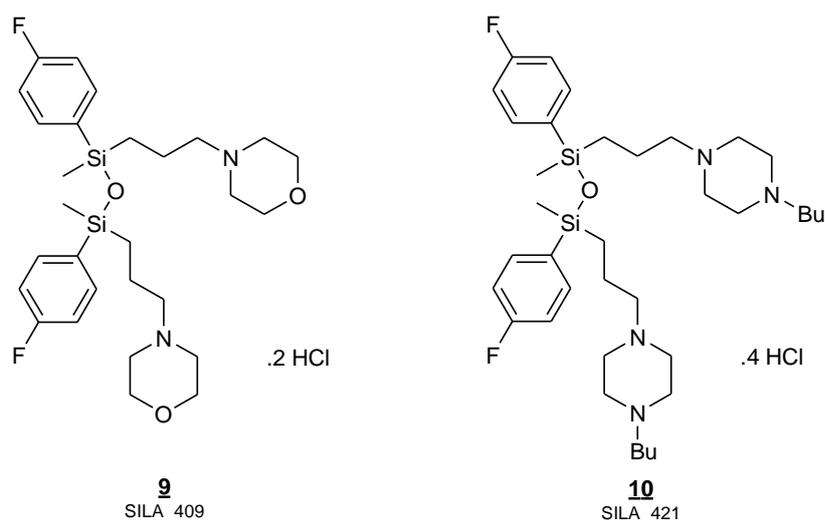


Figure 6

A.2.2 : La silylation pour augmenter la lipophilie d'une molécule

La silylation de molécules déjà bioactives est fondée sur la notion de pro-drogue. Incorporer une chaîne carbonée (hydrophobe) avec un atome de silicium terminal augmente sa lipophilie et, par conséquent, favorise son passage à travers les membranes cellulaires.

A.2.2.a : La karentécine

La camptothécine **11** (figure 7) est un alcaloïde pentacyclique découvert en 1966⁵⁵ lors d'un criblage de produits naturels. Isolé du *Camptotheca acuminata*, un arbre d'Asie déjà utilisé dans la médecine chinoise pour les traitements du cancer, cette molécule agit comme inhibiteur de la topoisomérase I. Lors d'études cliniques préliminaires, elle a montré une excellente activité anticancéreuse. Mais du fait de sa diffusion lente à travers les membranes cellulaires le développement d'analogues a été envisagé.⁵⁶

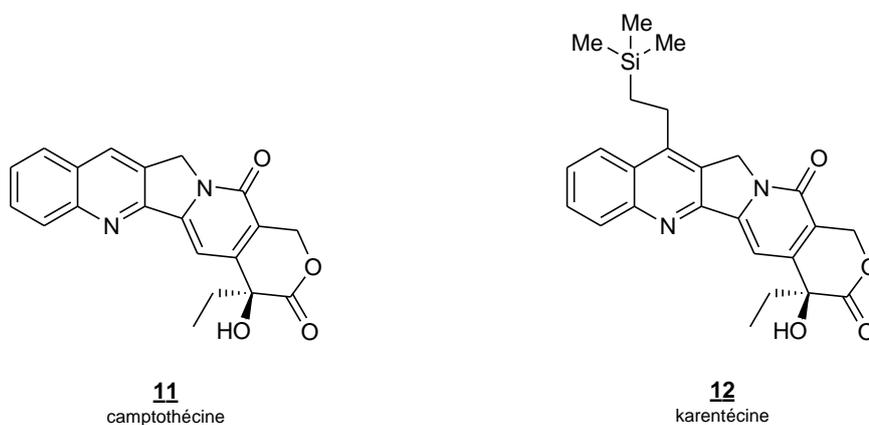


Figure 7

Parmi ces analogues, la karentécine **12** a vu le jour en 2000.⁵⁷ Plus lipophile que son analogue carboné, cette molécule a passé avec succès les phases I⁵⁸ et II⁵⁹ d'essais cliniques ; la phase III étant en cours depuis 2008.

A.2.2.b : Les amino-acides

C'est pour son caractère lipophile que la (S)-(triméthylsilyl)alanine **13** a été synthétisée en 1968.⁶⁰ Toutefois, testée comme antimétabolite, elle n'a pas présenté d'activité antagoniste. Pour expliquer ce résultat, les auteurs insistent sur la présence d'un groupe méthyle supplémentaire en comparaison à la (S)-leucine **14** qui serait responsable, par effet stérique, du manque d'activité de la molécule (figure 8).

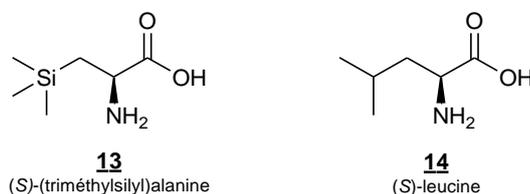


Figure 8 : Silylation de la (S)-alanine pour créer un analogue silicié de la (S)-leucine

En 2000,⁶¹ l'équipe de Tacke publie la synthèse d'une famille de dérivés silylés de l'alanine **19** (molécules **15-17** de la figure 9). La (R)- β -(triméthylsilyl)alanine **15** est alors utilisée comme substitut de la (S)-tyrosine **18** dans la séquence peptidique du Cétrorelix[®], un antagoniste de la gonadolibérine (neurohormone peptidique). *In vitro*, l'apport du silicium est peu visible : les IC₅₀ des peptides sont comparables. Par contre, *in vivo*, après injection de 1.5 mg/kg de Cétrolix[®] ou du peptide contenant la (R)- β -(triméthylsilyl)alanine **15** à des rats, il a été observé que la concentration en testostérone du plasma des animaux traités par l'analogue silicié restait plus longtemps inférieure à celle de l'expérience témoin que la concentration en testostérone des rats traités par le Cétrolix[®]. Ceci laisse supposer une vitesse de dégradation plus lente du silapeptide dans l'organisme par les protéases.

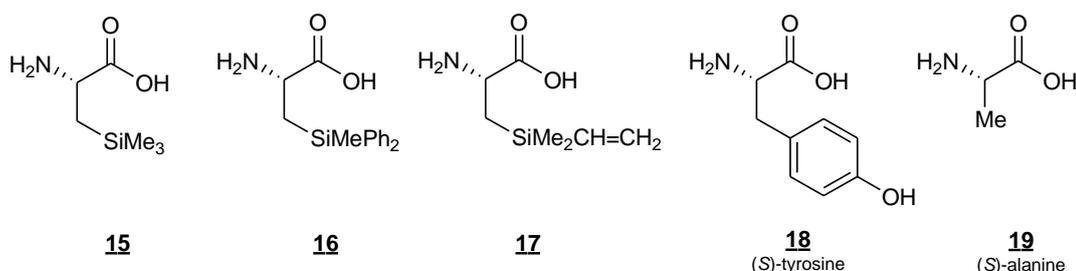


Figure 9 : Silylation de la (S)-alanine **19** pour créer des analogues siliciés de la (S)-tyrosine **18**

A.2.3 : Apports de la silasubstitution

La silasubstitution consiste à remplacer un atome de carbone par un atome de silicium dans une molécule donnée. L'objectif est de créer des modifications au niveau des propriétés physiques (taille, conformation, flexibilité de la molécule...) et chimiques (distribution des charges, pKa, réactivité des liaisons...) afin de modifier les caractéristiques pharmacologiques (IC_{50} , affinité de liaison entre la molécule et un récepteur, constante d'inhibition, temps de demi-vie...) des molécules étudiées.

A.2.3.a : Silaproline

La (S)-proline **20** est un acide qui joue un rôle essentiel dans la structure tridimensionnelle des peptides et des protéines par la formation de coudes β . En 2002, Cavalier *et al.*⁶² ont rapporté la synthèse stéréosélective de la (S)-silaproline **21**, analogue de la (S)-proline **20** où le méthylène en γ est substitué par un groupe diméthylsilyle (figure 10).



Figure 10

Par comparaison avec la proline, la silaproline possède un coefficient de partition octanol/eau 14 fois plus élevé.⁶² La silasubstitution augmente donc la lipophilie de la molécule.

Alors que la proline est un solide blanc, la silaproline apparaît comme une huile. Cependant, incorporée dans la séquence tripeptidique Ala-SiPro-Ala, elle n'apporte pas de modifications conformationnelles significatives à l'état solide comme en solution par rapport à son équivalent carbonnée : Ala-Pro-Ala.⁶²

Par contre, la substitution de la proline par la silaproline⁶² dans un segment C-terminal (8-13) de la neurotensine (H-Lys-Lys-Pro-Tyr-Ile-Leu-OH) a permis de mettre en évidence des modifications au niveau biologique. L'affinité de la nouvelle neurotensine est 5 à 100 fois moins importante (selon le récepteur) que celle de la séquence naturelle. Cependant, l'analogue silicié garde plus longtemps son activité biologique que son homologue carboné. En effet, ce dernier doit être injecté avec des inhibiteurs de protéase pour être ne pas être dégradé et pouvoir présenter une activité, ce qui n'est pas le cas de l'analogue silicié de la neurotensine. Ceci laisse supposer une plus grande résistance à la biodégradation de l'analogue silicié.

A.2.3.b : Les molécules odorantes

En 1982, Wannagat et Wrobel⁶³ découvrent l'intérêt de la silasubstitution dans le domaine des molécules odorantes. En introduisant un atome de silicium dans la molécule de (S)-Linalol **22** ces auteurs observent une modification de ses propriétés physiques comme l'augmentation de la température d'ébullition et de la densité. Mais surtout le silalilanol **23** interagit aussi avec les récepteurs olfactifs. Décrite comme plus forte et plus proche de celle du lilas, l'odeur du silalilanol **23** se distingue de celle du (S)-linalol **22** (figure 11).

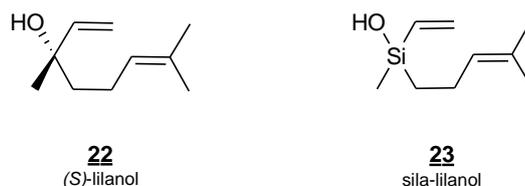


Figure 11

Sensibles au potentiel des silaparfums, l'équipe de Tacke⁶⁴ travaille actuellement sur une analyse de type structure/activité de la silasubstitution dans les composés odorants. Une étude sur la modification du squelette de la 4,4,6,6-tétraméthylheptan-2-one **24** a permis de mettre en évidence que la position même de la silasubstitution joue un rôle sur les notes odorantes des composés (figure 12).

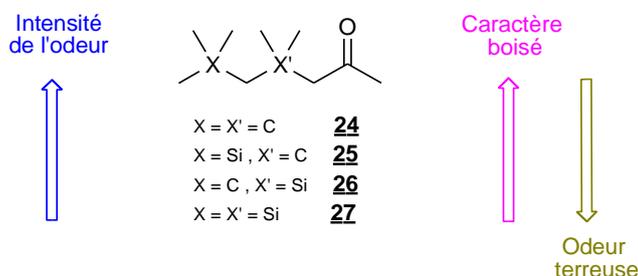


Figure 12

Ainsi, Tacke et collaborateurs ont pu classer les molécules selon l'intensité de leur odeur : **24**>**25**>**26**>**27**. Ils observent aussi qu'en passant de **24** à **27** il y a une diminution du caractère boisé-ambré pour faire place à une odeur plus camphrée et terreuse. Ce travail constitue un outil puissant pour la modulation des odeurs sans créer de mélange de substances.

Au cours de sa recherche de molécules odorantes analogues de la phantolide **28** (figure 13), l'équipe de Tacke⁶⁵ a synthétisé la disilaphantolide **29**, ainsi que le composé **31** (schéma 1). Par comparaison avec l'odeur de la phantolide **28** (seuil de détection à 7 mg/L), celle de la disilaphantolide **28** est plus musquée et moins intense (seuil de détection à 18 mg/L), et celle de son

dérivé **31** est plus musquée, plus animale et plus intense que celle de la phantolide (seuil de détection à 0.94 mg/L).

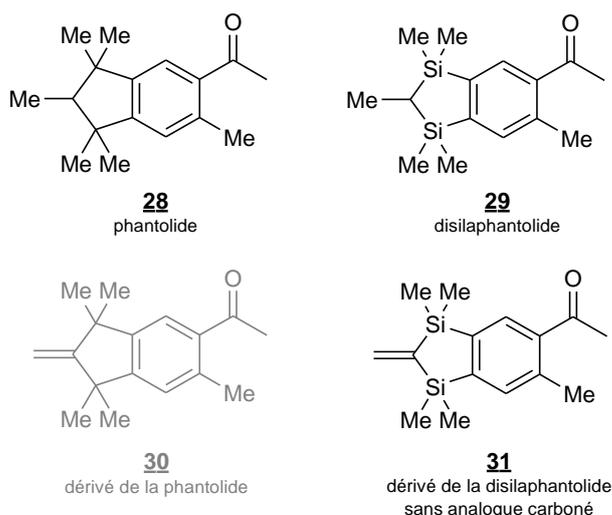


Figure 13

La disilaphantolide **29** et son dérivé **31** sont synthétisés selon une cycloaddition catalysée d'un composé disiladiyne (**32** ou **33**) et de l'alcyne **34** par de l'iodure de cobalt et de la poudre de zinc, suivie d'une étape d'oxydation par l'oxyde de manganèse (schéma 1).

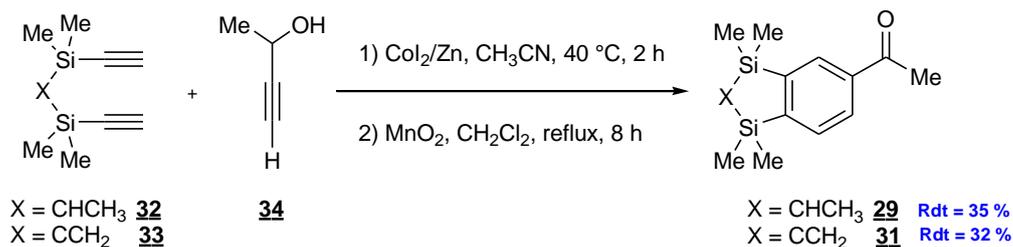


Schéma 1

Le composé **31** synthétisé sur le même modèle que la disilaphantolide **29**, ne possède pas d'analogue carboné (**30**). En effet, la synthèse de ce dernier a échoué lors de l'étape d'acylation du cycle aromatique (schéma 2).

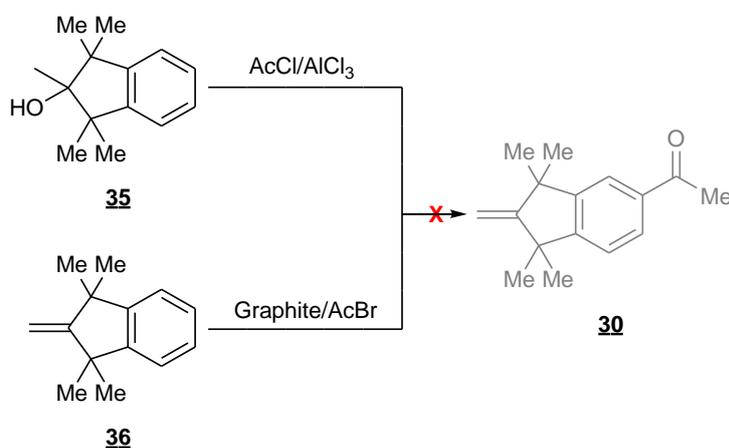


Schéma 2

La réaction d'acylation a été tentée sur le composé aromatique **35** par acylation de Friedel et Craft du chlorure d'acétyle en présence de trichlorure d'aluminium, et sur le composé aromatique **36** avec le bromure d'acétyle en présence de graphite. Ces essais n'ont pas permis d'accéder au composé **30** désiré.

Grâce à ces travaux, l'équipe de Tacke a montré qu'il est désormais possible de former des molécules organosiliciées biologiquement actives qui ne soit pas des analogues siliciés de molécules carbonées elle-même biologiquement actives.

L'équipe de Tacke a travaillé sur de nombreuses familles de composés organosiliciés d'intérêt biologique allant des molécules odorantes aux antidépresseurs,⁶⁶ en passant par des molécules aux propriétés antimuscariniques.^{67,68,69} Tacke s'est servi de la silasubstitution pour apporter des modifications au niveau biologique.

L'apport de la silasubstitution est aussi notable du point de vue du métabolisme et des effets secondaires de certaines molécules biologiquement actives.

A.2.3.c : Silapipéridine et silapyrrolidines

Le profadol **37**, le picénadol **39** et l'halopéridol **41** sont des molécules agissant sur le système nerveux central en tant qu'antipsychotiques et/ou neuroleptiques (figure 14). Bien que biologiquement actives, ces molécules présentent de lourds effets secondaires liés à leur métabolisme de type maladie de Parkinson. La substitution d'un atome de carbone par un atome de silicium a alors été proposée en vue de maintenir l'activité biologique des molécules, et que leur effets secondaires soient diminués. En effet, la présence de l'atome de silicium dans ces molécules peut conduire à une métabolisation différente par rapport à leur analogue carboné.

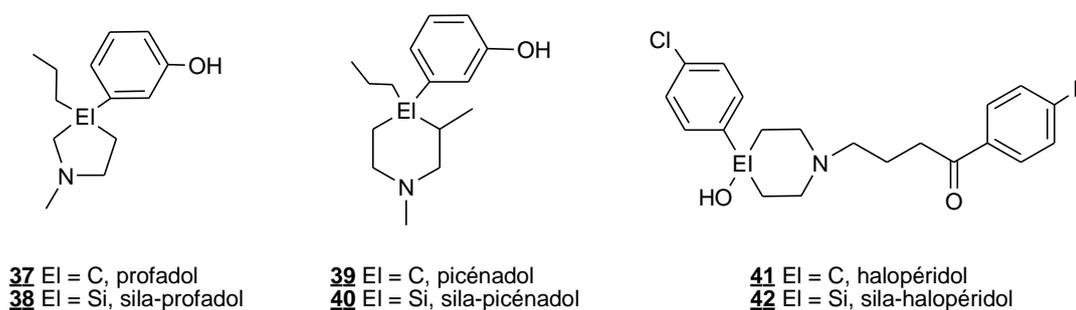


Figure 14 : Profadol, picénadol, halopéridol et leur analogues siliciés

A.2.3.c.i : Profadol et silaprofadol

Le profadol **37** appartient à la famille des opiacés. Cet alcaloïde n'est qu'un agoniste partiel de la morphine qui se lie aux récepteurs opioïdes (μ , κ , δ) et qui induit ainsi une réponse plus faible

que cette dernière. Il est cependant reconnu pour son activité en tant qu'antidépresseur et fait actuellement l'objet de nombreuses études cliniques. En substituant l'atome de carbone stéréogène du profadol **37** par un atome de silicium, il est espéré que l'activité analgésique du composé soit maintenue, mais que les effets secondaires induits par les opiacés soient diminués. La synthèse du précurseur **46** du silaprofadol **38** a ainsi été envisagée au laboratoire^{70,71} (schéma 3).

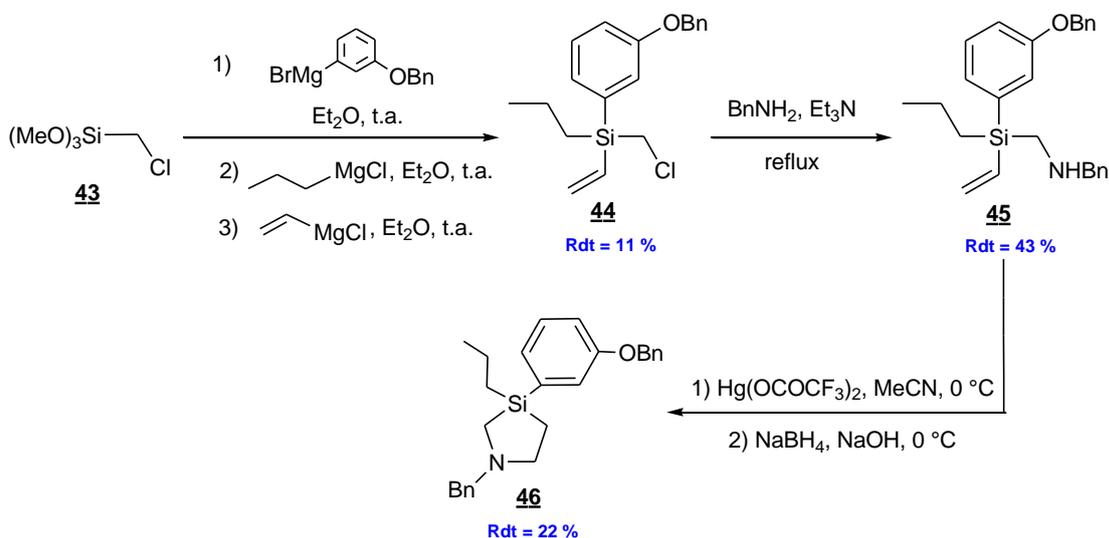


Schéma 3 : Synthèse d'un précurseur du silaprofadol envisagée au laboratoire

Cette synthèse a été réalisée à partir du (chlorométhyl)triméthoxysilane **43** par trois substitutions nucléophiles successives des groupes méthoxy par des réactifs de Grignard. Après introduction du groupe *m*-(benzyloxy)phényle, du groupe propyle, puis du groupe vinyle, le vinylsilane **44** obtenu avec un rendement de 11 % sur trois étapes est engagé dans une réaction d'amination en présence de benzylamine. L'aminosilane **45** est obtenu avec un rendement de 43 %. La cyclisation par amino-mercuration du silane stéréogène en présence de trifluoroacétate mercurique, suivi d'un traitement réducteur en milieu basique, a permis d'accéder au composé cyclique **46**.

A.2.3.c.ii : Picénadol et silapicénadol

Le picénadol **39**, tout comme le profadol **37**, appartient à la famille des opiacés. Cet analgésique est, sous forme racémique, un agoniste partiel de la morphine qui se lie au récepteur opioïde μ . Cette activité est due au plus fort potentiel de l'énantiomère agoniste (+)-(3R,4S) l'énantiomère (-)-(3S,4R) étant un antagoniste de la morphine.⁷² De même que pour le profadol **37**, la substitution de l'atome de carbone stéréogène du picénadol **39** par un atome de silicium a pour objectif de maintenir l'activité analgésique du composé, tout en diminuant les effets secondaires induits par les opiacés. La synthèse du précurseur **51** du silapicénadol **40** a été envisagée au laboratoire⁷³ comme présenté dans le schéma 4.

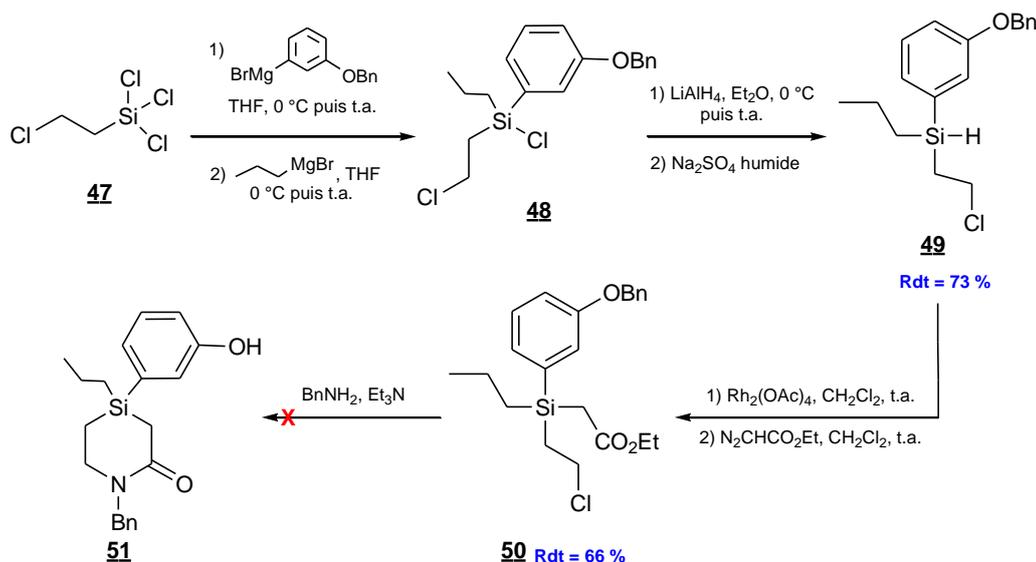


Schéma 4

Cette synthèse a été réalisée à partir du (chloroéthyl)trichlorosilane **47** par deux substitutions nucléophiles successives des atomes de chlore par des réactifs de Grignard. Après introduction du groupe *m*-(benzyloxy)phényle puis du groupe propyle, le produit brut de la réaction contenant le silane **48** est engagé dans une réaction de réduction par LiAlH_4 . Le silane **49** est obtenu avec un rendement de 73 % sur trois étapes. Ce dernier est fonctionnalisé par insertion du carbène issu du diazoacétate d'éthyle en présence du dimère de l'acétate de rhodium. L'ester α -silylé **50** correspondant est obtenu avec un rendement de 66 %. La mise en réaction de ce dernier avec de la benzylamine n'a toutefois pas permis s'accéder au silalactame **51**, une monosubstitution de l'atome de chlore a été observée.

A.2.3.c.iii : Halopéridol et silahalopéridol

L'halopéridol **41** est un antagoniste au récepteur D_2 de la dopamine. Ce principe actif est commercialisé en France sous le nom d'Haldol® ou d'Halopéridol Renaudin® dans le traitement des psychoses aiguës et de la schizophrénie. Toutefois, des effets secondaires similaires à la maladie de Parkinson ont été observés. Ils seraient dus à la formation de l'ion pyridinium **54** lors de la bio-transformation de la molécule (schéma 5).

En 2004, l'équipe de Tacke décrit la synthèse du silahalopéridol⁷⁴ **42**. Testé *in vivo* sur des récepteurs de la dopamine humains (hD) (du cochon d'inde⁷⁵ et du foie de rat), le silahalopéridol **42** présente des constantes d'inhibition du même ordre de grandeurs que celles de l'halopéridol **41** à l'exception du récepteur hD_2 avec lequel il faut 5 fois moins de composé silicié pour inhiber le récepteur. Il semble donc que la silasubstitution ait modifié le profil de sélectivité du récepteur.

In vitro, le métabolite principalement formé est l'ion pyridinium **54** (schéma 5) connu pour être neurotoxique et est suspecté d'être à l'origine des effets secondaires de type maladie de

Parkinson. Cet ion pyridinium **54** est issu de la tétrahydropyridine **52**, qui provient d'une déshydratation de l'halopéridol **41** catalysée par un acide ou par une enzyme. Dans le cas du silahalopéridol **42** l'étape d'élimination d'eau ne peut se faire. Tacke affirme que "[...] an analogous metabolism of the silicon compound is not possible because the silicon-carbon double bond is not stable under physiological conditions".

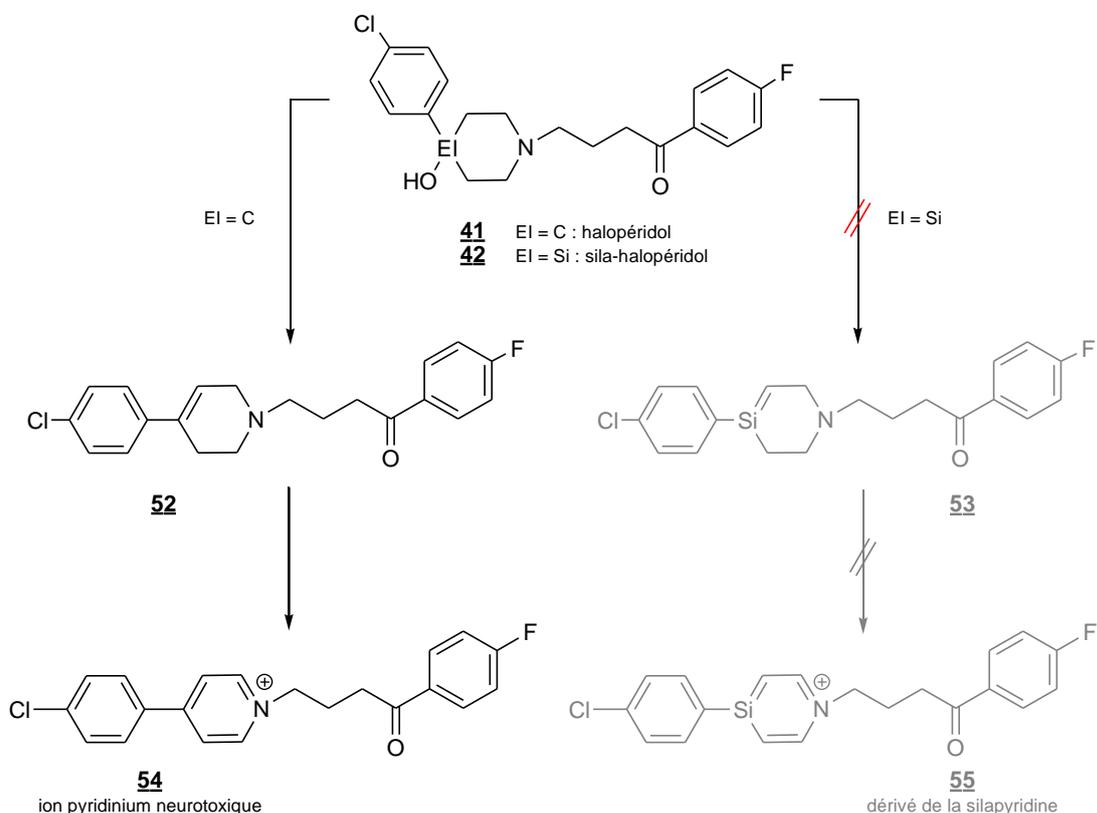


Schéma 5 : Métabolismes comparés de l'halopéridol et du silahalopéridol

Ainsi, d'après Tacke, c'est la faible stabilité de la liaison Si=C en milieu physiologique qui empêche la formation de l'espèce siliciée **53** précurseur de l'ion silapyridinium **55**. De plus, il est important de noter que l'énergie de formation de la liaison Si=C est beaucoup plus élevée que celle de la liaison C=C.

Ainsi l'ion silapyridinium **55** n'étant pas formé, les effets secondaires liés à l'ion pyridinium pourraient être limités.

A.2.4 : Les silastéroïdes

La littérature est actuellement peu fournie en exemples de silastéroïdes. Si la O- et/ou la C-silylation des stéroïdes permet d'obtenir rapidement des molécules biologiquement actives, dans le cas de la silasubstitution les défis de synthèse liés à la chimie du silicium peuvent expliquer une décélération rapide de l'engouement pour ces molécules.

A.2.4.b.i : Synthèse des 6-silastéroïdes

La stratégie de synthèse de ces auteurs repose sur un intermédiaire clef : la silatétralone **60** (schéma 6). Ainsi, Barcza et Hoffman^{79,80} préparent le silane **62** par addition du magnésien dérivé du *m*-bromoanisole **61** sur le dichlorodiméthylsilane en excès.

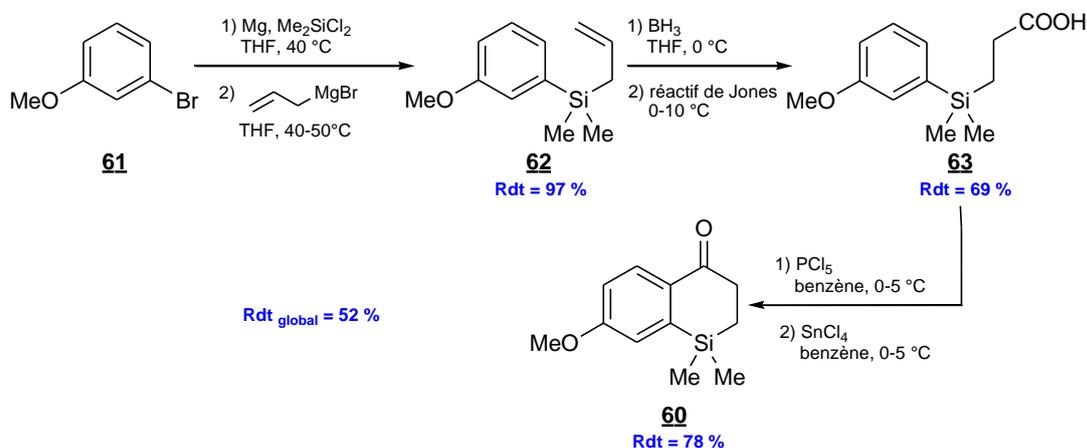


Schéma 6

Le monochlorosilane formé est traité avec le bromure d'allylmagnésium pour former l'allylsilane **62** qui est engagé brut dans une réaction d'hydroboration suivie directement d'une oxydation lente et à basse température par le réactif de Jones. A la fin de ces deux étapes, le dérivé de l'acide propanoïque **63** est séché avec soin pour être engagé dans une séquence monotope de chloration et d'acylation de Friedel et Crafts. En effet, suite aux faibles rendements obtenus par cyclisation directe de l'acide carboxylique **63** avec du tétrachlorure d'étain, une transformation préalable de cet acide en chlorure d'acide est effectuée avant la réaction de Friedel et Craft.

Tout long de ces manipulations une attention particulière est portée au couple acidité/température afin d'éviter une protodésilylation du noyau aromatique.⁸¹ Grâce à cette séquence réactionnelle, un rendement global de l'ordre de 50 % est obtenu.

Parallèlement, l'équipe de Pitt,⁸² du Research Triangle Park, a décrit une synthèse alternative de la silatétralone **60** et obtient un rendement global du même ordre de grandeur (schéma 7).

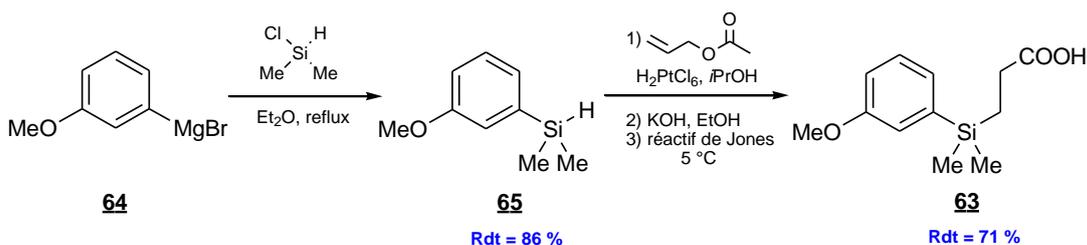
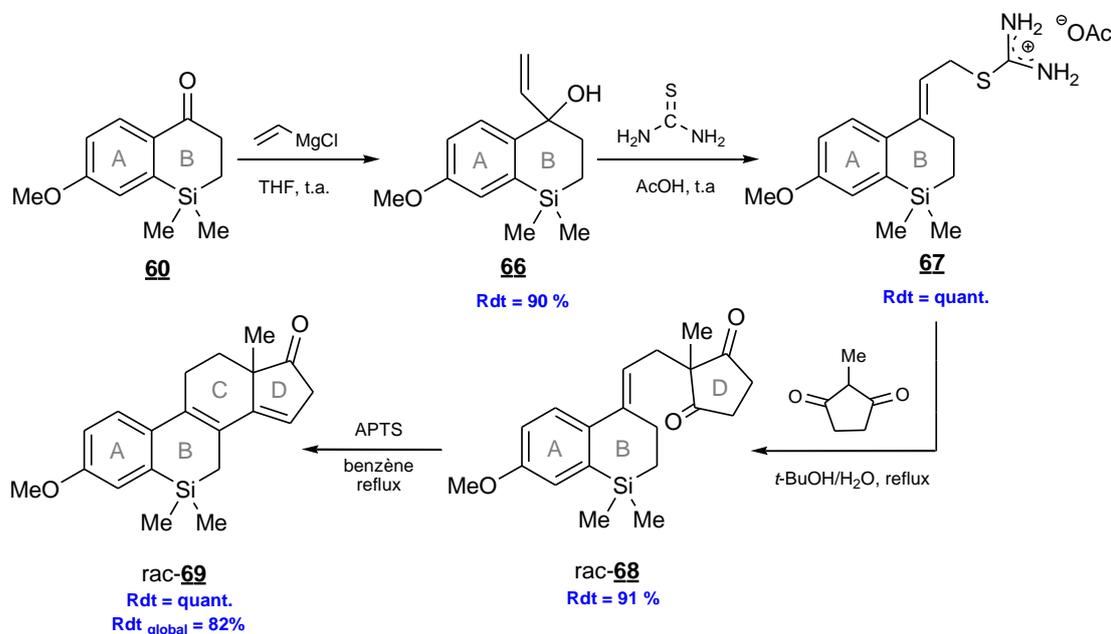


Schéma 7

Le chlorodiméthylsilane commercial est traité par le bromure de *m*-méthoxyphénylmagnésium **64**. Le diméthyl(*m*-méthoxyphényl)silane **65**, ainsi formé, est distillé puis engagé dans une hydrosilylation régiosélective avec l'acétate d'allyle. L'ester correspondant subit alors une saponification quantitative par la potasse et l'alcool ainsi formé est oxydé dans les conditions de Jones. Les conditions expérimentales de l'étape de cyclisation de l'acide **63** en silatétralone **60** sont identiques à celle de de Barcza et Hoffman.⁸⁰ La silatétralone **60** est isolée avec un rendement global de 56 %.

Une fois la silatétralone **60** synthétisée, l'équipe de Pitt⁸² a synthétisé une famille de 6,6-diméthyl-6-silastéroïdes proche de l'œstradiol. La stratégie consiste à introduire un précurseur du cycle D sur la silatétralone **60**, puis à former le cycle C dans un dernier temps (schéma 8) selon les travaux de Torgov et Smith.⁸³



La première étape est la vinylation de la silatétralone **60** par le bromure de vinylmagnésium. Le vinylcarbinol **66** ainsi obtenu est immédiatement mis en réaction avec de la thiourée pour former le sel d'isothiuronium **67** qui réagit au reflux d'un mélange *tert*-butanol/eau avec la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione, pour donner le composé **68**. Il s'en suit alors une cyclisation du sécostéroïde **68** dans le benzène en présence d'acide *p*-toluènesulfonique pour conduire au squelette stéroïdique **69**.

A.2.4.b.ii : Activité biologique des 6-silastéroïdes

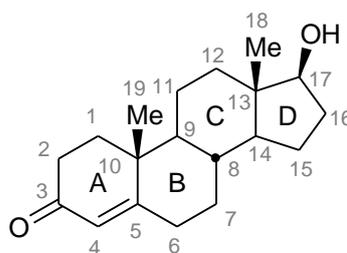
À partir du silastéroïde rac-**69**, Pitt *et al.*⁸² ont pu synthétiser toute une famille de 6-silastéroïdes **70-76** présentés dans la figure 17.

B : De la testostérone à la 10-silatestostérone

B.1 : La testostérone

B.1.1 : Présentation de la testostérone

La testostérone **79** (figure 19) est un stéroïde, c'est-à-dire un composé dont le squelette carboné de type cyclopentaphénanthrène est tétracyclique et constitué de trois cycles à 6 carbones (cycles A, B et C) et d'un cycle à 5 carbones (nommé cycle D). Deux groupes méthyles sont présents en position 10 et 13 et une fonction alcool en position 17. Dans les stéroïdes naturels, la jonction entre les cycles B et C est toujours *trans*, alors que celle entre les cycles C et D l'est souvent. Suivant les règles I.U.P.A.C., les atomes de carbone des stéroïdes sont numérotés comme indiqué sur la figure 19.



79

Figure 19 : Représentation de la testostérone

La testostérone **79** est une hormone stéroïdienne.^{86,87} Elle est produite à 95 % par les testicules et par les glandes surrénales à hauteur de 6 à 7 mg par jour chez l'homme. Bien que de type « masculine », elle est aussi présente chez la femme à une concentration 40 à 50 fois inférieure à celle de l'homme.

Hormone sexuelle, elle intervient dans le développement de l'embryon, à la puberté et dans le fonctionnement sexuel. En tant qu'hormone, elle joue aussi un rôle important dans le désir et la confiance en soi. Enfin, c'est un anabolisant qui favorise la métabolisation des protéines.

B.1.2 : Synthèses de la testostérone

En 1935, Laqueur *et al.*⁸⁸ isolent 10 mg de testostérone **79** à partir de 100 kg de tissus testiculaires de bœuf. La caractérisation de cette molécule est réalisée par Ruzicka, la même année, par héli-synthèse à partir de l'androsténolone.⁸⁹

La première synthèse totale de la testostérone par Johnson *et al.*^{90,91,92} date de 1956 et est, quant à elle, le fruit des efforts menés dans la synthèse des stéroïdes⁹³ (schéma 9).

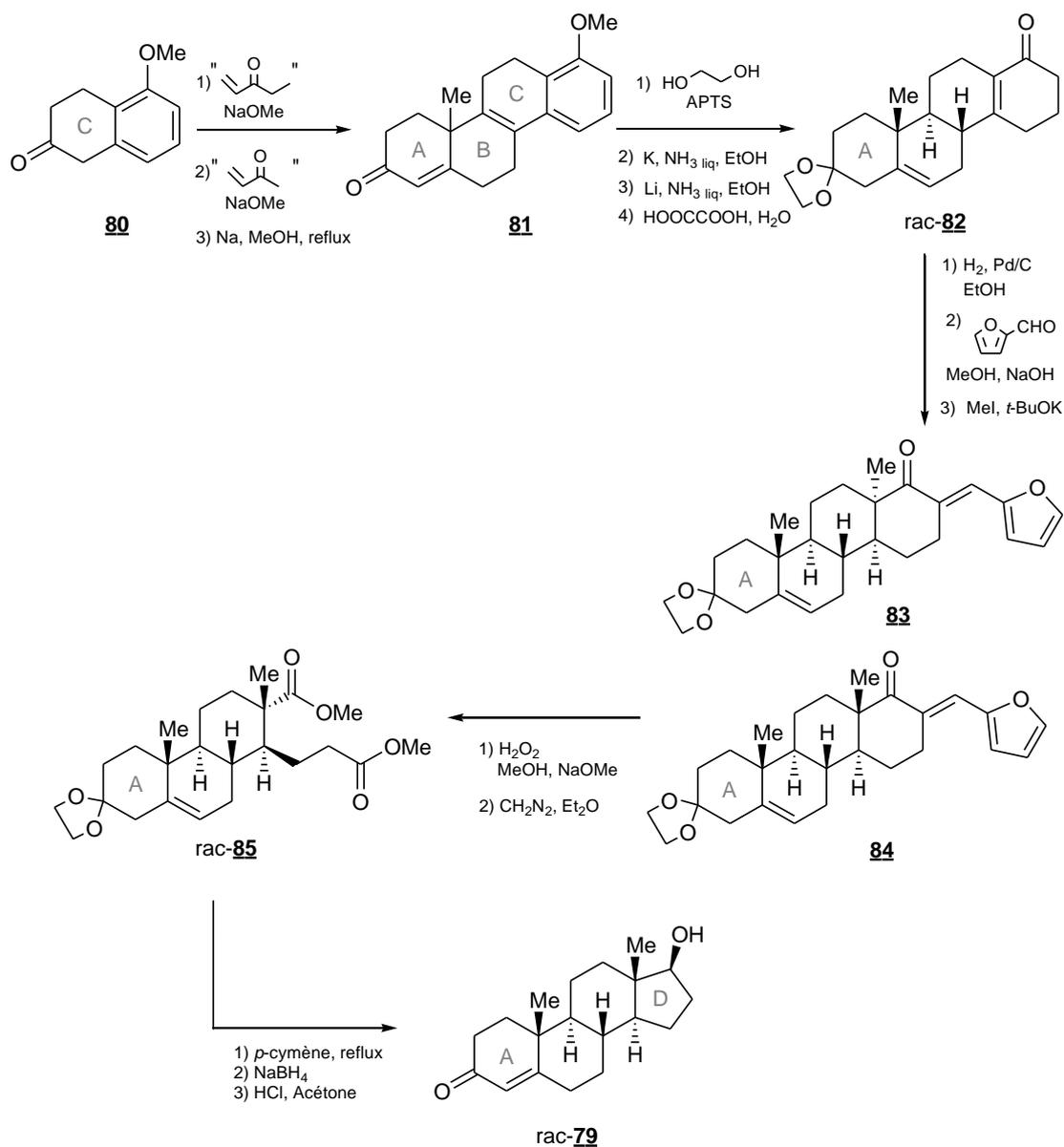


Schéma 9

Dans cette synthèse, le squelette de la testostérone est construit sur le cycle C apporté par la tétralone **80**. Deux étapes de type annélation de Robinson avec la pent-1-én-3-one puis la but-3-én-2-one permettent de former successivement les cycles B puis A et d'obtenir le composé tétracyclique **81**. Puis, la fonction cétone α,β -insaturée du cycle A est protégée afin de permettre deux réactions de Birch successives. Une hydrolyse de l'éther d'énol ainsi généré permet, en présence d'acide oxalique, de former le composé **82**. Après une hydrogénation catalytique sélective, une condensation de la cétone avec le furfuraldéhyde puis une méthylation en α , les composés **83** et **84** sont séparés par chromatographie avec des rendements respectifs de 74 % et 19 %. Enfin, une

coupure oxydante sélective par le peroxyde d'hydrogène de la double liaison conjuguée à la fonction carbonyle du composé **84**, suivie d'une méthylation par le diazométhane permet de générer les deux fonctions ester de l'espèce **85**. Le diester ainsi formé est chauffé au reflux du *p*-cymène pendant 2 heures au cours desquelles une condensation intramoléculaire permet de former une cyclopentanone (cycle D) et de réaliser une décarboxylation ainsi qu'une déméthoxylation. Les mécanismes correspondants ne sont pas connus des auteurs. La fonction cétone est ensuite réduite par le borohydrure de sodium et un traitement acide permet de générer la testostérone **79** avec un rendement global de 0.8 % sur 12 étapes, à partir de l'espèce **81**.

Une autre approche consiste à construire le squelette de la testostérone **79** à partir du composé bicyclique C&D **86** préparé suivant les conditions de Hajos et Parrish.⁹⁴ C'est le cas dans la synthèse proposée en 1990 par l'équipe de Fukumoto⁹⁵ (schéma 10).

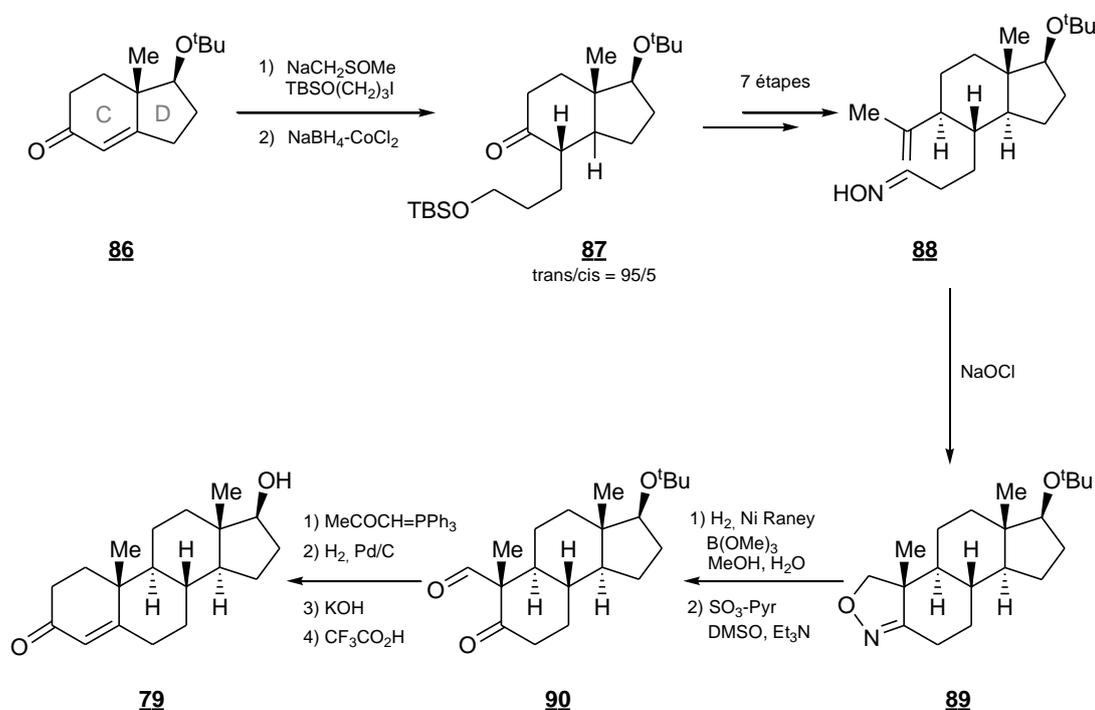


Schéma 10

L'énone insaturée **86** énantiomériquement pure est d'abord alkylée avec le groupe (*tert*-butyldiméthylsilyloxy)propyle en position 2, puis une réduction de l'énone permet d'accéder sélectivement au composé **87**, avec une proportion de diastéréoisomères *trans/cis* de 95/5. Après 7 étapes de synthèse, la fonction cétone de l'isomère *trans* a été convertie en un groupe isopropényle, le groupe *tert*-butyldiméthylsilyloxy en fonction oxime, pour former le composé **88**. En milieu acide, ce dernier se cyclise et conduit au composé **89**. L'hydrogénation réductrice suivie de l'hydrolyse de l'isoxazoline **89** entraîne la rupture du cycle par formation d'une fonction cétone et

d'une fonction hydroxyméthyle, qui est oxydée par le trioxyde de soufre dans la pyridine et conduit au composé **90**. Après une réaction de Wittig sur la fonction formyle, la double liaison ainsi générée est réduite, et le cycle A est formé par condensation intramoléculaire en milieu basique, qui permet aussi de générer l'énone insaturée. La (*tert*-butyl)testostérone est ensuite déprotégée pour conduire à la testostérone **79** avec un rendement global de 17 %.

Ces deux voies de synthèse ne sont pas transposables à celle de la 10-silatestostérone. En effet, elles feraient toutes deux intervenir des espèces intermédiaires présentant une double liaison sur un atome de silicium ; ce qui a priori est très défavorable.

B.1.3 : Métabolisme de la testostérone

Dans l'organisme, trois voies de métabolisation de la testostérone existent (figure 20). Dans l'une, la 5- α -réductase réduit la double liaison du cycle A pour donner la dihydrotestostérone **91**. Dans la deuxième voie, c'est la position 6 qui est hydroxylée sélectivement par le cytochrome P450s, ce qui conduit à la 6 β -hydroxytestostérone **92**.⁹⁶ Enfin, une aromatisation du cycle A avec une coupure de la liaison C¹⁰-Me¹⁹ est observée lors de la biotransformation par le cytochrome P450 aromatasase qui conduit à l'œstradiol **93** (figure 20).

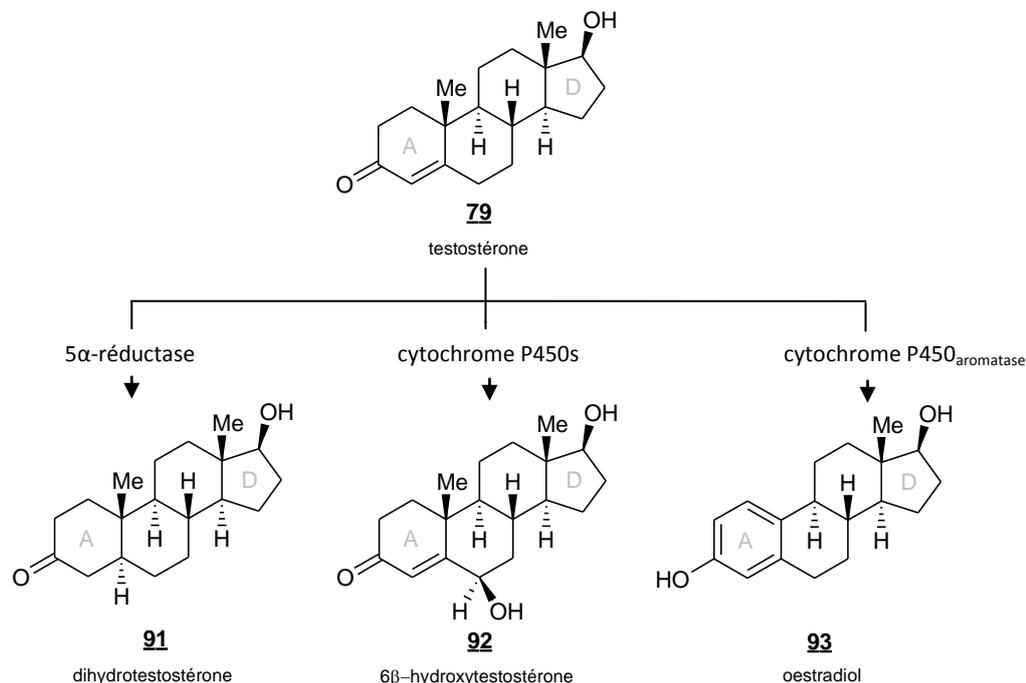


Figure 20 : Biotransformation de la testostérone **79** par les différentes enzymes

Les étapes de la biotransformation de la testostérone conduisant à l'œstradiol **93** par le cytochrome P450_{aromatase} ne sont pas toutes connues.⁹⁷ Le cytochrome P450_{aromatase}⁹⁸ est une enzyme dont le site actif est formé par l'hème constitué d'un ion de fer complexé par une porphyrine. A proximité, se trouvent des résidus glutamate et histidine.

Au cours de la biotransformation de la testostérone (schéma 11), le fer subit des réactions d'oxydo-réduction avec des électrons apportés par la porphyrine, du dioxygène et NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate H). Dans les deux premières étapes, la testostérone **79** est hydroxylée à deux reprises sur le méthyle en position 19 selon un mécanisme d'abstraction de l'hydrogène sur le carbone 19 par le Fer IV puis transfert du radical hydroxy du fer IV vers le carbone 19. Ceci mène à l'hydrate **95**. Il s'en suit une étape de déshydratation conduisant à l'aldéhyde **96**. L'ordre des étapes suivantes n'a pas encore été clairement défini.⁹⁷ La fonction carbonyle subirait une attaque nucléophile par une espèce peroxyferrique, présente dans le cycle d'oxydo-réduction du fer, pour conduire au composé **97**. Une énolisation permettrait ensuite la formation de la deuxième double liaison du cycle A pour conduire à l'intermédiaire **98**. Le mécanisme de la dernière étape n'est pas connu avec certitude.⁹⁹ Il pourrait s'agir d'un transfert de proton, d'une attaque d'hydrure ou d'une réaction de type radicalaire. Cette étape conduit à la formation du cycle aromatique de l'œstradiol **93** et libère de l'acide formique.

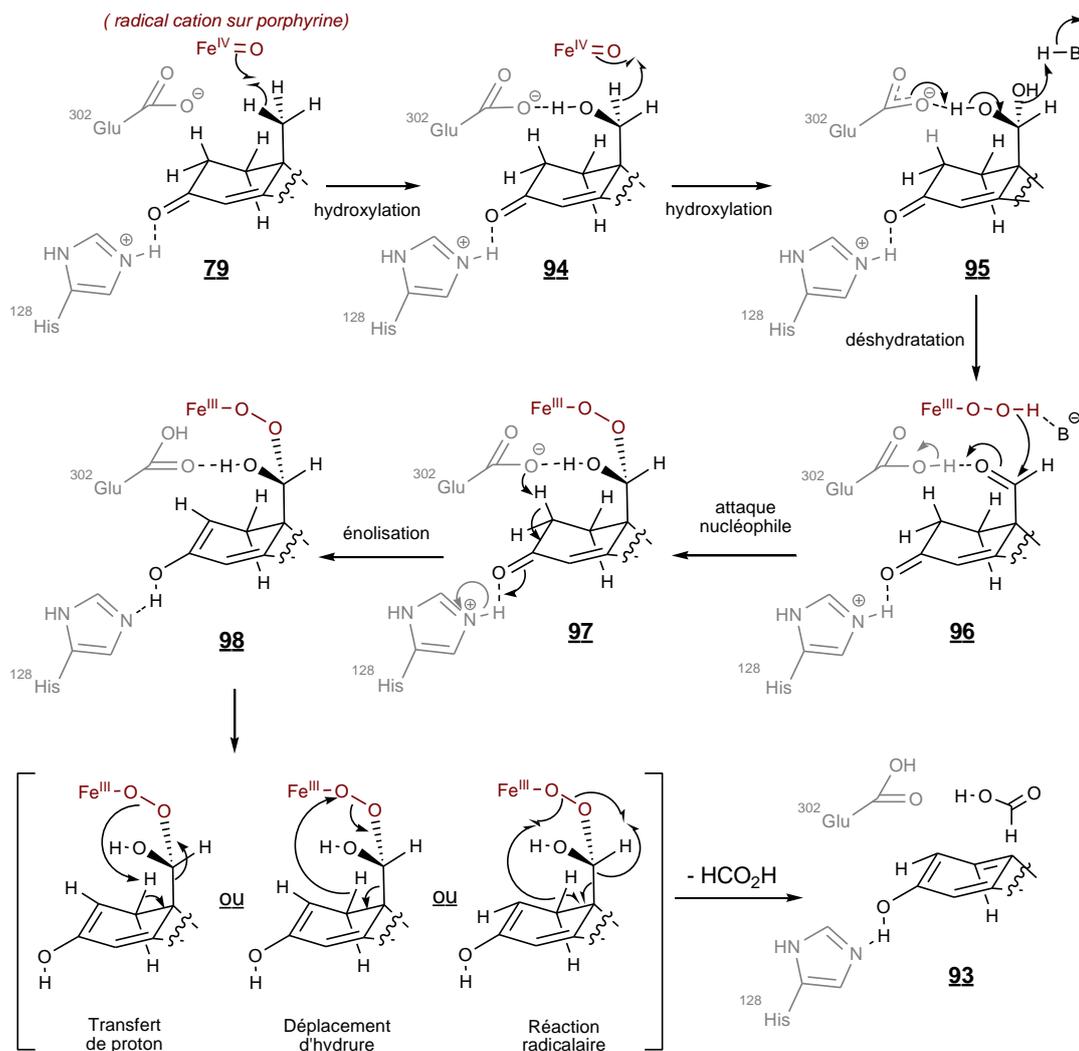


Schéma 11 : Biotransformation de la testostérone en œstradiol

Une première méthode de synthèse, mise au point en 1979 par Märkl et Hofmeister¹⁰² et exploitée par Ando¹⁰³ en 1983, puis par Tokitoh¹⁰⁴ en 1997, est basée sur une réaction de cycloaddition avec un silène généré *in situ*. En effet, par une réaction de type Diels-Alder, le silabenzène **101** instable est piégé par différents diènes. Les rendements obtenus en composé bicyclique **102**, **103**, et **104** sont compris entre 56 et 68 % (schéma 12).

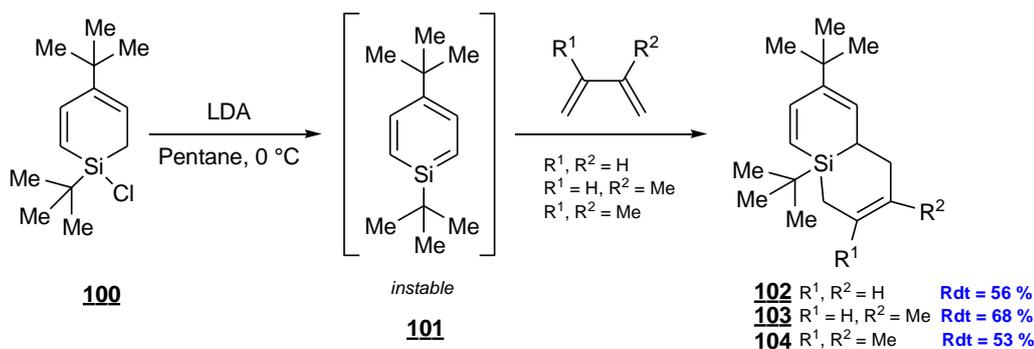


Schéma 12

Plus récemment, Oshita *et al.*¹⁰⁵ ont décrit la synthèse du 1-silabicyclo[4.4.0]décadiène **105** (schéma 13). Dans une première étape, un intermédiaire silacyclohexénolate **107** est formé par cycloaddition [4+2] du silénolate de lithium **106** avec le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène. L'énolate **107**, à température ambiante, évolue par élimination de Peterson vers le silène cyclique **108** instable, qui est directement piégé par une seconde réaction de Diels-Alder avec l'excès de diméthylbuta-1,3-diène. Un rendement global de 21 % en composé bicyclique **105** a ainsi été obtenu.

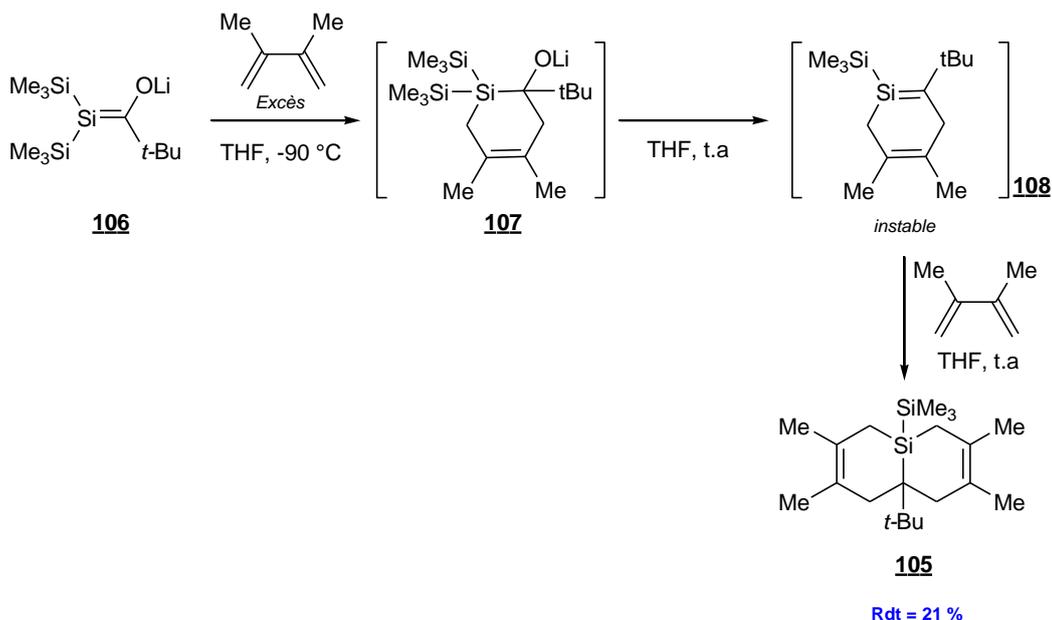


Schéma 13

En 2007, l'équipe de Malacria¹⁰⁶ rapporte une réaction de cycloaddition catalysée par du cobalt cyclopentadiényle dicarbonyle (CpCo(CO)₂) entre un benzosilacyclobutène et un alcyne pour

conduire à des silacyclohexènes. Cette stratégie permet en version intramoléculaire de créer le composé **111** présentant un atome de silicium en jonction de cycle (schéma 14). L'insertion du cobalt a lieu régiosélectivement dans la liaison Si-Ar pour former un intermédiaire 1-cobalta-2-silacyclopentène **110** isolable. Pour cette réaction intramoléculaire, le milieu doit être chauffé au reflux du toluène ; alors que le reflux de l'hexane suffit en version intermoléculaire. Des calculs DFT ont ensuite permis de donner une description assez fine des intermédiaires conduisant à l'insertion préférentielle de l'alcyne dans la liaison Co-Si (schéma 14).

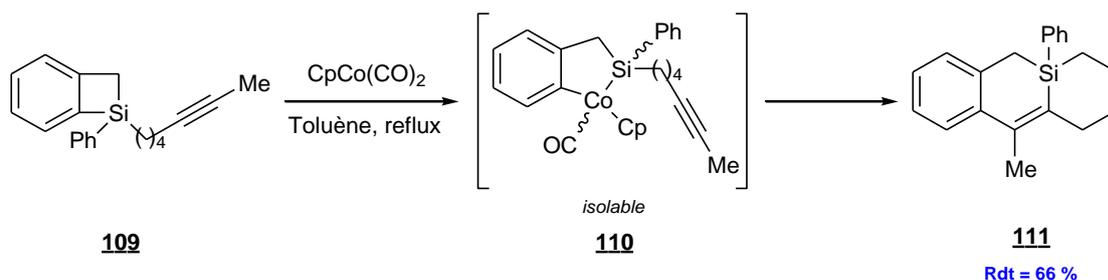


Schéma 14

B.2.2.b : Travaux du laboratoire

Notre groupe de recherche a déjà montré lors de travaux précédents qu'il est possible de préparer le 1-silabicyclo[4.3.0]nona-4,6-diène **114** et le 1-silabicyclo[4.4.0]déca-5,7-diène **115** grâce à des réactions de métathèse en cascade.^{107,108} L'introduction d'un groupe méthyle permet de régler, en général, les problèmes de chimiosélectivité (schéma 15)

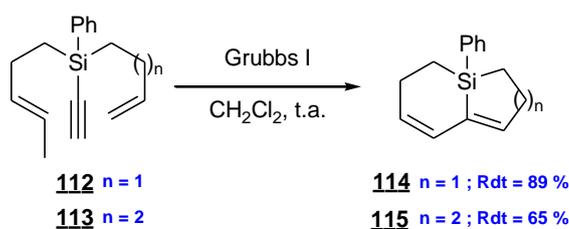


Schéma 15

Une autre méthode élaborée au laboratoire a permis d'accéder, par des réactions de cyclisation radicalaire en cascade, à des motifs du type 4a-siladécane **117** (schéma 16).

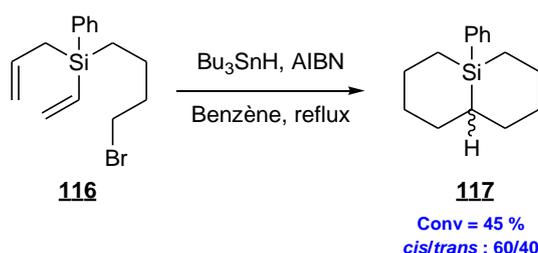


Schéma 16

Enfin, dans une dernière approche, Silvia Díez-González¹⁰⁹ a réussi par réaction ène à synthétiser un modèle du composé bicyclique A&B de la 10-silatestostérone en partant d'un 2-méthylidène-1-silacyclohexane **118** ou **119** portant une chaîne 3-oxopropyle^{110,111} et en engageant ce dernier dans une réaction ène intramoléculaire pour conduire aux composés bicycliques **120** et **121**. Une réaction d'oxydation suivie d'un traitement en milieu basique permettent de générer les énones **122** et **123** (schéma 17).

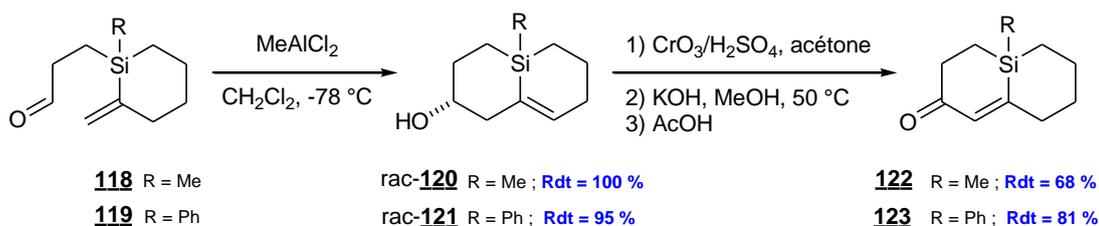


Schéma 17

Suite à ces travaux, une voie d'accès à un modèle plus avancé¹⁰⁹ **124** de la 10-silatestostérone avait été envisagée selon le schéma rétrosynthétique ci-dessous (schéma 18).

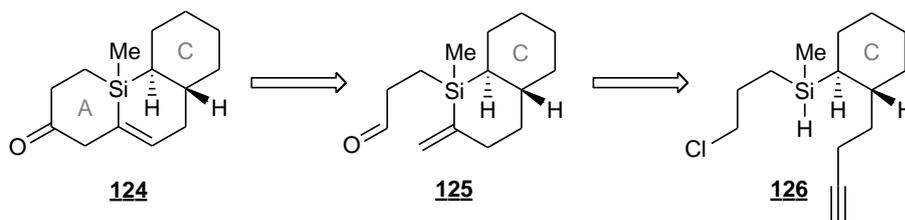


Schéma 18

La synthèse du composé **124** tricyclique était envisagée à partir du composé **125** par réaction ène intramoléculaire qui aurait induit une fermeture du cycle A. Le composé **125** aurait été issu d'une réaction d'hydrosilylation intramoléculaire du composé **126** qui aurait conduit à la fermeture du cycle B. Toutefois, les efforts mis en œuvre pour accéder au composé **126**, précurseur de la réaction d'hydrosilylation intramoléculaire, se sont avérés infructueux (schéma 19).

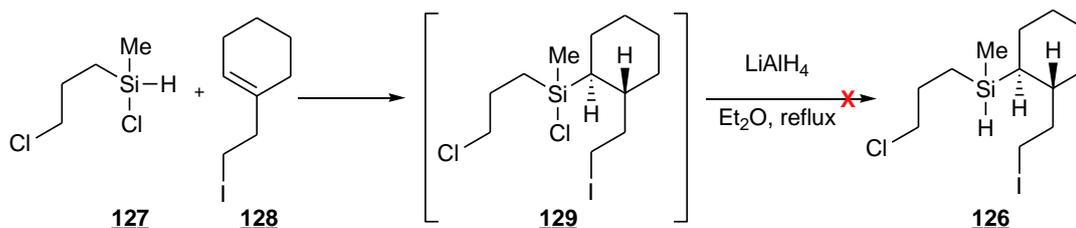


Schéma 19

La synthèse de ce composé **126** avait été envisagée par réduction du produit brut, supposé contenir le composé **129**, de la réaction d'hydrosilylation entre le silane **127** et composé cyclohexénique **128**. Cette séquence réactionnelle n'a cependant pas permis d'accéder au composé **126** attendu, l'étape d'hydrosilylation laissant généralement les composés de départ intacts.

B.2.3 : Objectifs

Dans le présent travail, nous nous sommes donc tournés vers une synthèse du squelette de la 10-silatestostérone présentant deux étapes de formation de liaisons C-C et une étape conduisant à la formation d'une liaison Si-C (figure 22).

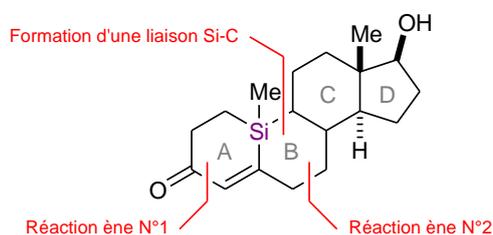


Figure 22 : Disconnections envisagées pour la synthèse de la 10-silatestostérone

La synthèse proposée est de type convergente (schéma 20) et suppose l'obtention du composé bicyclique **132**, modèle des cycles C et D, en parallèle avec la synthèse du composé **133** modèle du cycle A.

Fort de l'expérience acquise au laboratoire, nous avons opté pour une réaction ène intramolécule afin de fermer le cycle A partir de l'isopropénysilane **134** présentant une chaîne 3-oxopropyle et conduire au disilane cyclique **133**. Il a été de plus choisi de fermer le cycle B selon cette même méthode afin ainsi d'accéder au composé **130** possédant l'atome de silicium à la jonction des cycles A et B.

Quant au composé bicyclique C&D **132**, diverses molécules (aldéhyde, ester) bicycliques peuvent être préparées en s'inspirant de travaux rapportés dans la littérature.

Nous avons, de plus, souhaité créer la liaison Si-C entre le cycle A et les cycles C&D en effectuant une addition-1,4 d'un dérivé organométallique silicié apportant le cycle A sur le composé carbonyle α,β -éthylénique **132**. Le disilane **134** nous a semblé être un bon précurseur de dérivés organométalliques pour effectuer ces additions-1,4 en réalisant une coupure de la liaison Si-Si (la présence du groupe triméthylsilyle sur ce disilane semblait pouvoir résister aux conditions permettant de réaliser la synthèse du cycle A).

Enfin, le squelette de la 10-silatestostérone pourrait être obtenu après fermeture du cycle B par réaction ène.

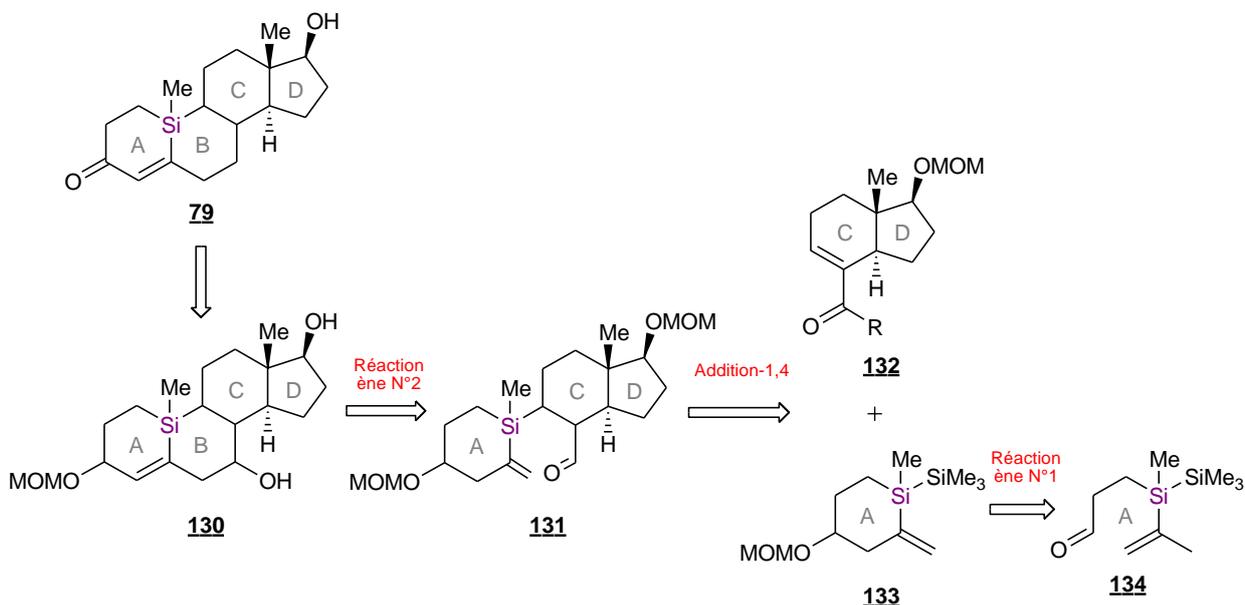


Schéma 20 : Rétrosynthèse envisagée de la 10-silatestostérone

Ainsi, le chapitre II de ce manuscrit sera consacré à l'étude de la synthèse et de la réactivité des disilanes. Nous proposerons une séquence efficace pour l'obtention de disilanes fonctionnalisés à partir de silylures, puis nous étudierons la coupure des liaisons Si-Si en vue de la formation de liaisons Si-C *via* des espèces de type silylcuprolithien formées *in situ*.

Dans le chapitre III, nous utiliserons ces outils et décrirons les différentes voies étudiées pour la synthèse du synthon **134**. De plus, nous proposerons une synthèse du composé bicyclique **132**. Enfin, nous présenterons nos essais d'addition-1,4 entre le composé α,β -insaturé C&D et le silylure issu du disilane **133** pour former le composé **131**.

CHAPITRE II :

SYNTHESE ET REACTIVITE DES DISILANES

Le terme *disilane* désigne des molécules possédant deux atomes de silicium tétravalents engagés dans une liaison $\sigma(\text{Si-Si})$. Il peut également s'agir du nom I.U.P.A.C. de la molécule la plus simple de cette famille : Si_2H_6 . Dans ce manuscrit, ce terme sera utilisé pour désigner la famille de molécules.

La plupart des disilanes connus sont des composés stables dans les conditions de pression et de température ambiante. Par comparaison avec leurs analogues carbonés, la présence du silicium induit des modifications au niveau atomique. Ainsi, la liaison Si-Si en moyenne de 2.33 Å est notablement plus longue que la liaison C-C (1.54 Å) et son énergie de liaison est beaucoup plus faible (222 kJ/mol) que celle de la liaison C-C (346 kJ/mol).²

Toutefois, ces molécules sont comparables d'un point de vue physico-chimique à leurs analogues carbonés, les alcanes. A titre d'exemple, l'hexaméthylidisilane¹¹² **135** (figure 23) possède une température d'ébullition de 112 °C,¹¹³ proche de celle du 2,2,3,3-tétraméthylbutane **136** (106 °C).¹¹⁴

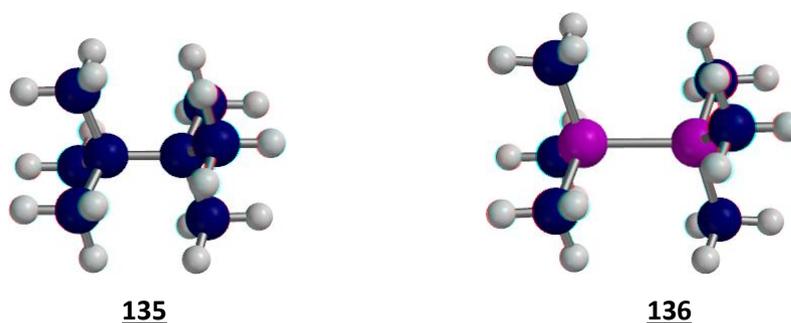


Figure 23 : Modélisation Spartan de l'hexaméthylidisilane **135 et du 2,2,3,3-tétraméthylbutane **136** après minimisation de leur énergie**

Les disilanes sont, à notre connaissance, des molécules peu étudiées et possédant peu d'applications en chimie organique. Dans la littérature, une trentaine de disilanes a déjà été synthétisée.

Ces 20 dernières années, un fort intérêt a cependant été porté à l'hexaméthylidisilane¹¹² **135** du fait de son utilisation pour effectuer des dépôts de composés chimiques en phase vapeur¹¹⁵ (CVD : Chemical Vapor Deposit) pour la préparation des semi-conducteurs et des cellules photovoltaïques. C'est en effet le polysilane, liquide à température ambiante, le moins cher du marché.

Au laboratoire, sa synthèse peut être réalisée par substitution nucléophile de l'atome de chlore du chlorotriméthylsilane **137** avec le triméthylsilylure **138** (schéma 21).¹¹³

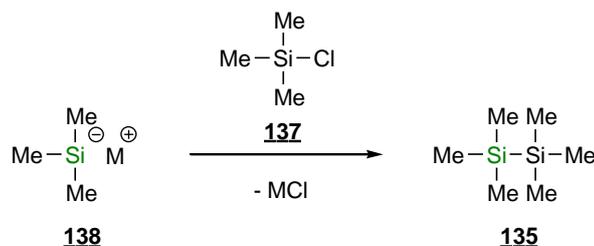


Schéma 21 : Synthèse de l'hexaméthylidisilane au laboratoire

Du point de vue de sa réactivité, l'hexaméthylidisilane **135** est le plus souvent considéré comme un agent de *O*-silylation.¹¹⁶ Cependant, il est également source de l'ion triméthylsilylure **138** par coupure de la liaison Si-Si par un réactif nucléophile ou source de composés présentant une liaison Si-Métal.^{117,118} Par exemple, Still¹¹⁹ a rapporté la formation de triméthylsilyllithium par réaction de l'hexaméthylidisilane **135** avec du méthyllithium et son utilisation pour former une liaison Si-C par réaction avec la cyclohexénone (schéma 22).

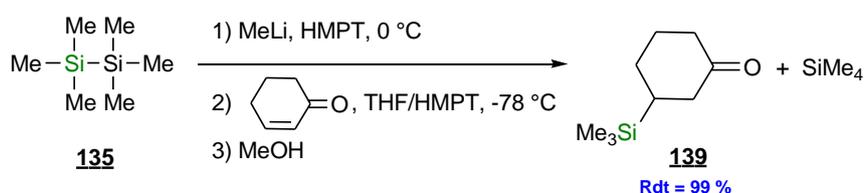


Schéma 22 : Exemple de réactivité de l'hexaméthylidisilane

La préparation des disilanes repose très généralement sur l'utilisation de réactifs possédant une liaison Si-Métal plus ou moins polarisée, engagés dans une réaction avec un agent électrophile (schéma 23).

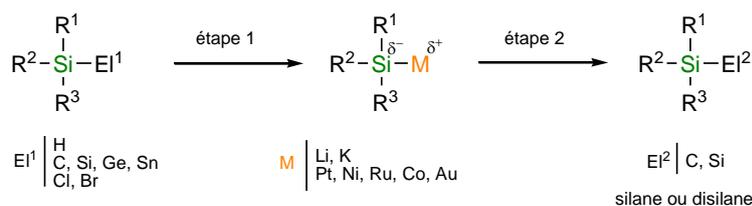


Schéma 23

Dans la première partie de ce chapitre, seront présentées les différentes approches d'obtention des intermédiaires Si-Métal.

Puis, leur utilisation pour la synthèse de disilanes sera développée dans une deuxième partie.

Enfin, nous étudierons la sélectivité de la coupure de disilanes dissymétriques et leurs réactivités.

A : Synthèse d'espèces silylées riches en électrons

Sur l'échelle de Pauling, l'atome de silicium possède une électronégativité de 1,9.² Il s'agit d'un élément électropositif, mais il est possible de créer des radicaux silyles ou de préparer des espèces silylées présentant une polarité inverse pour modifier la réactivité (figure 24).

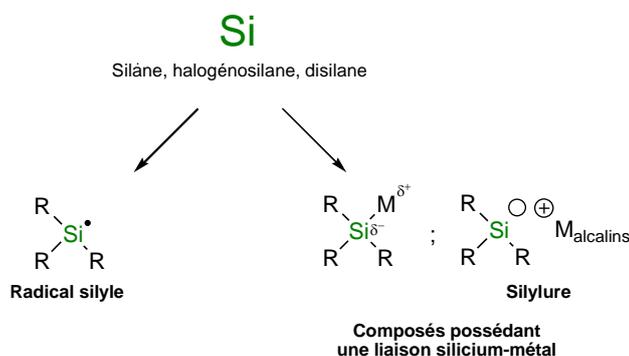


Figure 24: De l'atome de silicium électropositif aux espèces silylées riches en électrons

Le paragraphe suivant présente un aperçu de travaux rapportant la synthèse de ces espèces. La synthèse des radicaux silyles sera abordée très brièvement. Une attention particulière sera portée à la description des synthèses de composés où l'atome de silicium est engagé dans une liaison Si-M, où M désigne une espèce métallique ou un cation alcalin.

A.1 : Synthèse de radicaux silyles

Les radicaux silyles sont souvent présentés comme des alternatives aux dérivés de l'étain. Ces derniers sont reconnus comme toxiques et difficiles à séparer des produits de fin de synthèse. Un radical silyle peut être formé lors de :

- l'abstraction de l'hydrogène d'un hydrogénosilane par un radical tel que le radical *tert*-butoxyle,
- l'irradiation d'une liaison $\sigma(\text{Si-H})$ ¹²⁰ ou $\sigma(\text{Si-Si})$,¹²¹
- la substitution homolytique intramolécule d'un atome de silicium,¹²² et en particulier à partir de silylboranes,¹²³
- la fragmentation de radicaux β -silylés.¹²⁴

Les radicaux silyles sont toutefois peu utilisés car leur synthèse génère souvent de nombreux composés secondaires.

A.2 : Synthèse de composés présentant une liaison silicium-métal

Les composés présentant une liaison silicium-métal sont généralement des intermédiaires réactionnels intervenant dans des cycles catalytiques. L'élément métallique est alors un métal de transition comme le platine, le nickel ou le ruthénium. Le silicium y présente un degré d'oxydation négatif.

En présence de l'un de ces éléments de transition, la liaison Si-Si d'un disilane peut être activée¹²⁵ et conduire à la formation d'un complexe possédant au moins une liaison Si-M. Cette liaison peut être formée à différents niveaux d'un cycle catalytique. Les disilanes peuvent intervenir en tant que :

- additifs¹²⁶ permettant la régénération de l'espèce active Si-M,
- réactifs¹²⁷ pouvant subir une étape d'addition oxydante,
- agents de silylation par étape de transmétallation.¹²⁸

La formation et la réactivité de ces espèces est dépendante de la nature du métal, et également de la nature du disilane. Par exemple, en 2008, Chatani et *al.*¹²⁹ ont décrit la silylation du nitrile arylique **140** par différents disilanes en présence d'un catalyseur à base de rhodium (schéma 24, tableau 1).

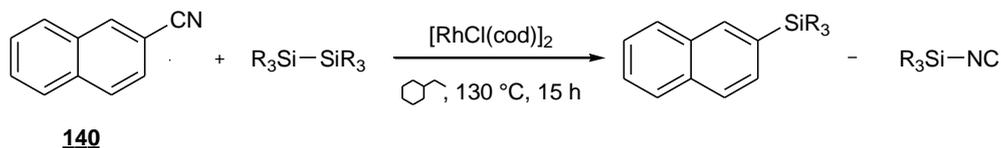


Schéma 24

Entrée	Disilanes		Rdt (%)	Produits
1	Me ₃ Si-SiMe ₃	135	87	144
2	PhMe ₂ Si-SiMe ₂ Ph	141	46	145
3	BnMe ₂ Si-SiMe ₂ Bn	142	41	146
4	<i>t</i> -BuMe ₂ Si-SiMe ₂ <i>t</i> -Bu	143	0	147

Tableau 1

Les effets des substituants portés par l'atome de silicium ont pu être examinés. Lorsque deux des groupes méthyle de l'hexaméthylidisilane (entrée 1) sont remplacés par des groupes plus encombrants comme les groupes phényle (entrée 2) ou benzyle (entrée 3), le rendement est divisé

par deux. Dans le cas d'un groupe plus encombrant tel que le *tert*-butyle (entrée 4), aucune conversion du composé arylique **140** n'est observée.

Ce type d'intermédiaires réactionnels possédant un atome de silicium engagé dans une liaison Si-M est généralement utilisé pour la formation de liaison Si-C. A notre connaissance, il n'existe pas d'exemple d'utilisation de ces composés pour la synthèse de disilanes.

A.3 : Synthèse des silylures

Les silylures sont des espèces tricoordonnées présentant un doublet non liant. Des calculs *ab initio* au niveau 6-31G* ont montré qu'ils possèdent une géométrie pyramidale, ainsi qu'une barrière énergétique d'inversion très élevée¹³⁰ (environ 34 Kcal/mol contre 2 Kcal/mol pour son équivalent carboné). Ceci rend leur structure assez rigide.

Ces espèces nucléophiles sont généralement engagées dans une liaison ionique avec des cations alcalins. Les silylures sont des espèces très réactives et sensibles à l'eau. Ceci impose, au niveau opératoire, de prendre des précautions comme une manipulation sous atmosphère inerte et l'utilisation de solvants coordinants (THF, DME, Ether) anhydres. Une fois préparés, les silylures sont immédiatement engagés dans la réaction suivante.

Leur identification est souvent réalisée de manière indirecte, ils sont engagés dans des réactions de substitutions nucléophiles pour former des espèces stables et isolables présentant aussi bien des liaisons Si-C que des liaisons Si-Si.

A.3.1 : Synthèse de silylures à partir de composés mixtes Si-Sn et Si-Ge

En 1933 et 1934, Kraus *et al.*^{131,132} réalisent la coupure de liaisons mixtes Si-A par des métaux alcalins ; A désignant un atome d'étain (composé **148**) ou de germanium (composé **149**, schéma 25).



Schéma 25

La coupure de la liaison Si-Sn de l'espèce stannique **148** a été réalisée par réaction du sodium dans l'ammoniac liquide. Bien que le temps de réaction ne soit pas indiqué, elle est qualifiée de lente

par les auteurs. Les espèces silylée **150** et stannique **152** ont été identifiées après substitution nucléophile sur l'iodure de méthyle. Le méthyltriphénylsilane solide et le tétraméthylétain volatile sont ainsi formés et leur différence d'état physique permet de les séparer facilement.

La coupure de la liaison Si-Ge du composé **149** est réalisée par du lithium en présence d'éthylamine. Les sels de lithium formés **151** et **153** sont piégés par du bromoéthane pour donner le tétraéthylsilane liquide et l'éthyltriphénylgermanium solide.

La mise en œuvre de cette première méthode de synthèse de silylures est délicate. Les manipulations sous atmosphère inerte combinée à l'utilisation d'un vide poussé pour distiller les produits limitent l'échelle de synthèse. Très rapidement, des méthodes plus souples, à partir de réactifs plus accessibles ont été mises au point.

A.3.2 : Synthèse de silylures à partir d'hydrogénosilanes

Les silylures peuvent être également obtenus par réaction d'un hydruure métallique sur un hydrogénosilane. Cette réaction, décrite initialement par Corriu,¹³³ ne conduit à la formation d'aucun produit secondaire (schéma 26).

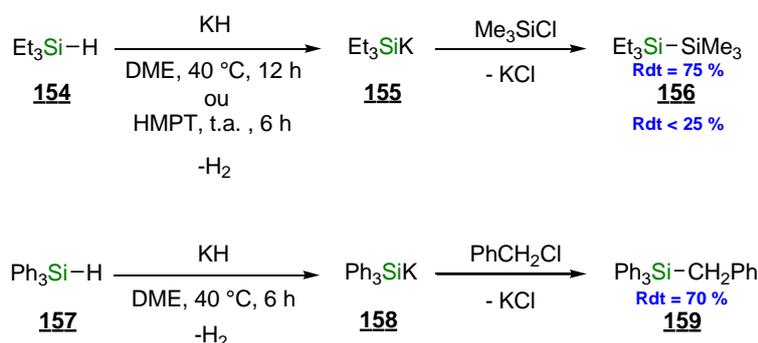
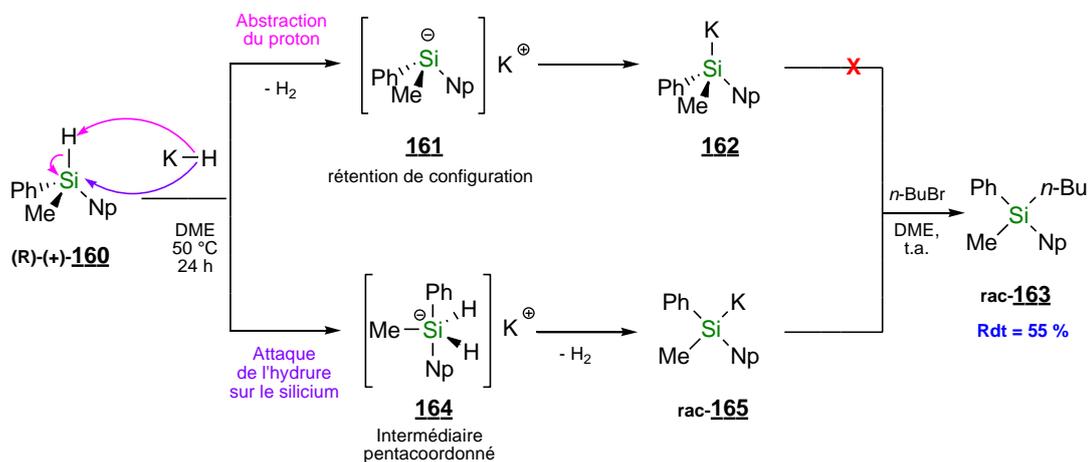


Schéma 26

Après réaction du triéthylsilane **154** avec l'hydruure de potassium dans le diméthoxyéthane à 40 °C, le traitement du silylpotassium **155** par le chlorotriméthylsilane conduit au 1,1,1-triéthyl-2,2,2-triméthylidisilane **156** avec un rendement de 75 %. Avec le triphénylsilane **157**, la réaction est plus rapide et le composé **159** issu de la réaction du triphénylpotassium **158** avec le chlorure de benzyle est isolé avec un rendement de 70 %.

Corriu note toutefois que l'utilisation du HMPT comme solvant entraîne une forte diminution du rendement de la réaction du triéthylsilylpotassium **155** avec le chlorure de triméthylsilyle. Ceci serait vraisemblablement dû à des réactions par transfert monoélectronique qui seraient prédominantes à la réaction de piégeage du silylure.

Plusieurs études mécanistiques ont été réalisées sur ce type de réaction. Deux approches ont été proposées : l'abstraction du proton de l'hydrogénéosilane par l'hydrure, ou bien l'attaque de l'hydrure sur l'hydrogénéosilane avec formation d'une espèce pentacoordonnée. Corriu¹³⁴ s'est basé sur le principe de rétention de la configuration pyramidale des silylures pour rejeter l'un des deux mécanismes (schéma 27).



Le composé **160** énantiomériquement pur est mis en présence d'hydrure de potassium. Le pouvoir rotatoire de l'espèce formée après piégeage par le bromobutane est ensuite mesuré. Un mélange racémique du composé **163** est obtenu ce qui signifie que l'information stéréochimique a été perdue. Dans l'hypothèse de ce mécanisme faisant intervenir un intermédiaire silylure de configuration bloquée, un produit optiquement actif aurait été obtenu. L'idée d'un mécanisme par attaque de l'hydrure sur l'atome de silicium pour conduire à l'intermédiaire pentacoordonné **164** non chiral semble donc préférable.

Ce mode de synthèse présente des rendements corrects sans formation de composés secondaires. Toutefois, il est important de noter que les hydrogénéosilanes les plus simples sont gazeux dans les conditions de pression et de température ambiantes. Ceci limite leur utilisation pour étudier la formation de silylures simples.

A.3.3 : Synthèse de silylures à partir d'halogénéosilanes

Les halogénéosilanes sont des espèces faciles d'accès dont les plus simples sont commerciales. Ils sont toutefois sensibles à l'hydrolyse.

A.3.3.a : Première synthèse d'un silylure à partir d'un bromosilane

La chimie des silylures a profité du développement intense de l'étude des composés organométalliques du début du XX^{ème} siècle. Dès 1933, Kraus et Eatough¹³¹ publient les premiers résultats de formation d'une liaison ionique Si-Li (schéma 28).

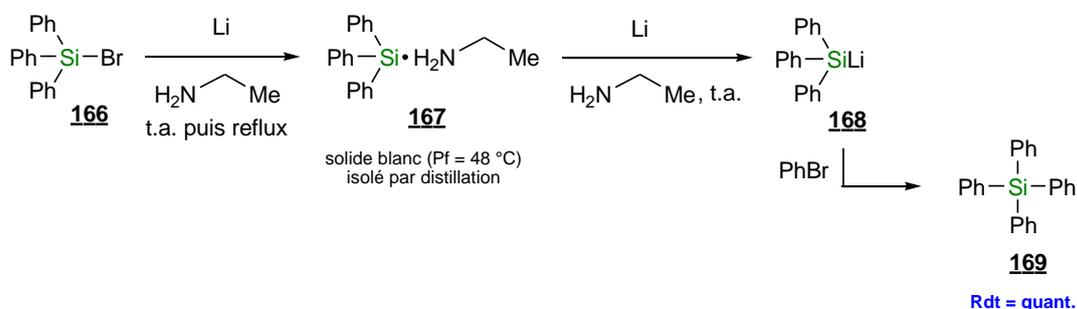


Schéma 28

Le bromotriphénylsilane **166** est tout d'abord réduit par du lithium en présence d'éthylamine. Selon les auteurs, un intermédiaire radicalaire stable et isolable par distillation, la « triphénylsilylcyléthylamine » **167**, est formé. Il réagit de nouveau avec du lithium pour conduire au triphénylsilylithien **168**, identifié après avoir été piégé *in situ* par du bromobenzène. Dans cette séquence, le tétraphénylsilane **169** est obtenu avec un rendement pratiquement quantitatif.

A.3.3.b : Synthèse de silylures par voie électrochimique

L'électroréduction d'un mélange de chlorotriméthylsilane **137** et de chlorotriphénylsilane **170** en présence de deux électrodes de magnésium dans une solution de perchlorate de lithium dans le tétrahydrofurane conduit à la formation du triphénylsilylure **171**. Ce dernier réagit *in situ* selon une substitution nucléophile sur les substrats de départ **137** et **170** en excès pour former un mélange équimolaire des disilanes **172** et **173** (schéma 29).¹³⁵

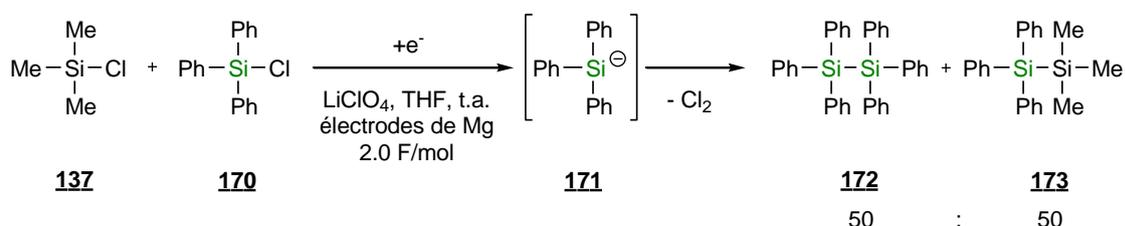


Schéma 29

L'absence d'hexaméthylidisilane, produit d'homocouplage du chlorotriméthylsilane **137**, est en accord avec l'idée d'un mécanisme anionique avec formation exclusive du triphénylsilylure **171**.

Cette méthode efficace ne nécessite qu'une seule cuve d'électrolyse avec deux électrodes de magnésium, un matériau peu cher et facile d'accès. Elle permet aussi de synthétiser des polysilanes. Cependant, il n'a pas été montré que des réactions autres que des synthèses de disilanes soient possibles avec les silylures générés par cette méthode.

A.3.3.c : Synthèse de silylures par échange halo-gène-lithium

A.3.3.c.i : A partir de chlorophénylsilanes

Cette préparation des silyllithiens est particulièrement utilisée à partir de chlorosilanes portant au moins un groupe aryle. Par exemple, Gilman *et al.*¹³⁶ décrivent la réaction du chlorotriphénylsilane avec du lithium en excès à température ambiante (schéma 30).

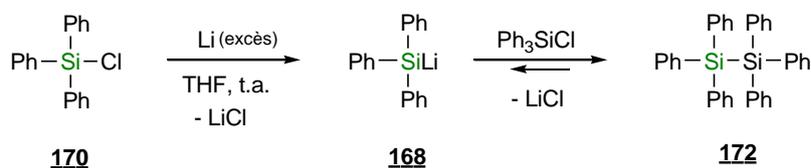


Schéma 30

Après 3 heures de réaction, un rendement en triphénylsilyllithien **168** de 90 % a été estimé. Ce dernier a été calculé à partir de la masse d'hexaphényldisilane **172** obtenue en fin de réaction et préalablement séparée de l'excès de lithium et du chlorure de lithium formé. Dans l'ensemble de cette transformation, la conversion du chlorosilane **170** de départ est totale.

Gilman propose un mécanisme en trois étapes. Dans un premier temps, le chlorosilane **170** réagit avec le lithium pour conduire au triphénylsilyllithien **168**. Celui-ci réagit *in situ* avec le chlorotriphénylsilane **170** de départ pour former l'hexaphényldisilane **172**. Ce dernier peut être isolé avec un rendement de 63 % si la réaction est arrêtée après quelques minutes d'agitation. L'étape de coupure lente du disilane par le lithium conduit au triphénylsilyllithien **168** qui est le produit final de cette réaction.

Ce mécanisme proposé en 1960 a été confirmé par Fleming *et al.*¹³⁷ en 1998 en suivant, par RMN ¹H, la formation du diméthylphénylsilyllithien **175** lors de la réaction du chloro(diméthyl)phénylsilane **174** avec du lithium à 0 °C (schéma 31).

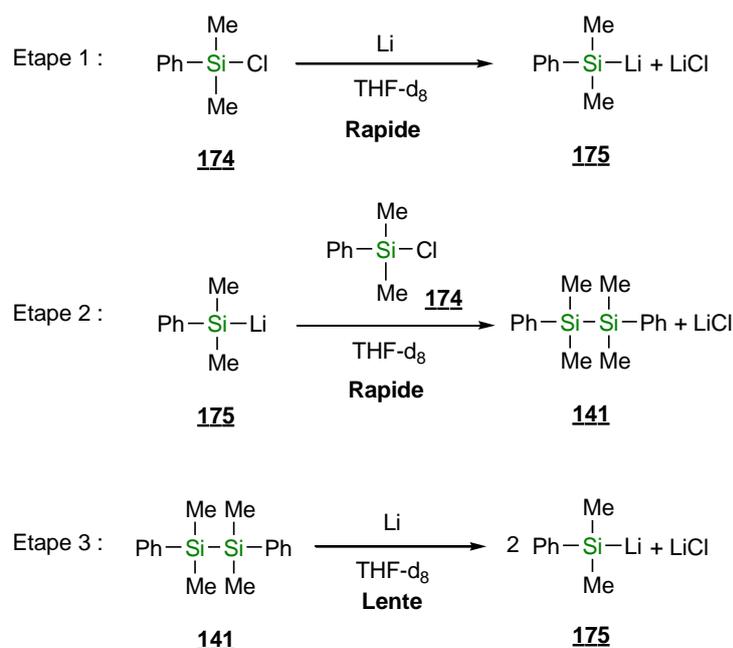


Schéma 31

Il a ainsi été observé que le signal des protons des groupes méthyle du chloro(diméthyl)phénylsilane **174** disparaissait en quelques minutes alors qu'un signal attribuable aux protons des groupes méthyle du disilane **141** augmentait puis diminuait au cours du temps. La conversion totale du disilane **141** par coupure dure de 4 à 6 h. Tout comme l'avait annoncé Gilman et son équipe,¹³⁶ il s'agit bien de l'étape la plus lente.

Il est toutefois à noter que rien ne permet d'affirmer qu'il y a eu formation d'une espèce silyllithien lors de la première étape, par réaction du chlorosilane avec le lithium. Peut-être y a-t-il eu formation du disilane *via* un radical ou un radical anion ?

Enfin, Gilman *et al.*¹³⁸ avaient aussi rapporté la possibilité d'un échange halogène-métal entre le diméthylphénylsilyllithien et le chlorotriphénylsilane à température ambiante. La notion de stabilité relative entre les différents silylures aryliques est alors apparue. Le triphénylsilyllithien est donc plus stable que le méthyldiphénylsilyllithien qui est plus stable que le diméthylphénylsilyllithien.

A.3.3.c.ii : A partir du chlorotriméthylsilane

A notre connaissance, les méthodes de synthèse du triméthylsilyllithien sont peu nombreuses. Pour former cette espèce silylée, une méthode rapportée par Hegge et Holtschmidt¹³⁹ consiste à synthétiser, dans un premier temps, l'espèce mercurique **176** qui est par la suite convertie en triméthylsilyllithien **177** par réaction avec du lithium métallique. Ce dernier est piégé par le

bromobenzène pour conduire à l'espèce **178** (schéma 32). Du fait de la neurotoxicité reconnue du mercure, cette méthode de synthèse a été abandonnée.

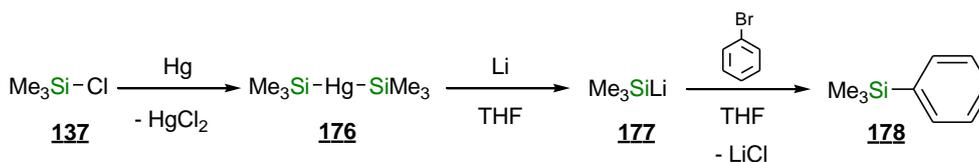


Schéma 32

Enfin, il est à noter que dans la littérature, aucune publication présentant la réaction du chlorotriméthylsilane en présence d'un métal alcalin ne décrit formellement la formation du triméthylsilylure.

A.3.3.c.iii : Synthèse de silylures stables

Les silyllithiens sont considérés comme des espèces instables et très réactives. Cependant en 1992, Ito et Tamao¹⁴⁰ ont décrit la synthèse d'aminophénylsilyllithiens isolés sous forme de cristaux et caractérisés en 2000¹⁴¹.

D'un point de vue synthétique, le groupe diéthylamino est inerte vis-à-vis de composés organométalliques. Les composés **179**, **180** sont ainsi mis en réaction avec du lithium pour donner quantitativement et, respectivement, les silyllithiens **181** et **182** (schéma 33).

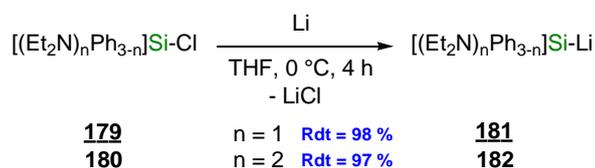


Schéma 33

Lors de cette étude, il a également été constaté que la nature des groupes portés par l'atome de silicium a une influence sur la cinétique de la réaction. Avec une combinaison de groupes amino et phényle (composés **179** et **180**), la réaction est quatre fois plus rapide qu'avec un groupe amino, un groupe phényle et un méthyle (**183**) (schéma 34).

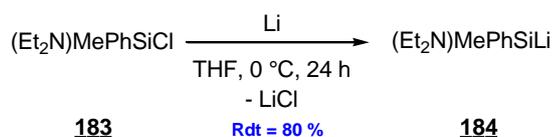


Schéma 34

L'analyse par diffraction des rayons X des cristaux et la RMN ^1H en solution ont permis de montrer qu'à l'état liquide comme à l'état solide les composés sont solvatés par des molécules de THF. Les auteurs supposent que la stabilité des espèces **179**, **180** et **183** est apportée par le groupe amino qui serait en interaction avec le lithium.

A.3.4 : Synthèse de silylures à partir de disilanes

La synthèse de silylures à partir de disilanes est réalisée par coupure de la liaison Si-Si par une espèce alcaline ou alcalinoterreuse.

A.3.4.a : A partir de disilanes contenant au moins un groupe aryle

En 1953, Gilman et Wu¹⁴² ont décrit la première synthèse du triphénylsilylpotassium **158** par traitement de l'hexaphényldisilane **172** avec un alliage sodium-potassium dans l'éther (schéma 35).

Cette méthode permet de s'affranchir des problèmes de réactivité liés aux chlorosilanes. Par exemple, l'hexaphényldisilane **172** n'est pas sensible à l'hydrolyse et est obtenu facilement très pur. Etant solide et stable, il peut être simplement séché à l'étuve.

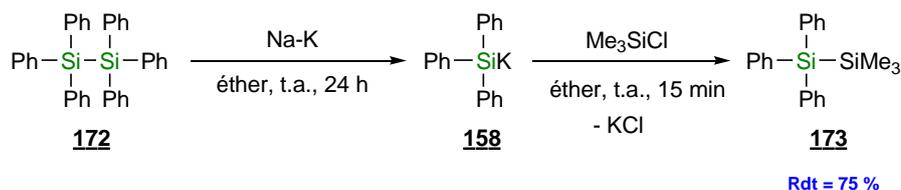


Schéma 35

Le triphénylsilylpotassium **158** est obtenu après 24 h d'agitation à température ambiante. Gilman et Wu ont, par la suite, testé différents réactifs électrophiles pour piéger ce composé **158**. Le meilleur rendement de 75 % est obtenu après substitution nucléophile de l'atome de chlore du chlorotriméthylsilane.

Cette méthode efficace de synthèse n'est cependant adaptée qu'aux composés possédant au moins un groupe phényle et nécessite l'utilisation d'un alliage très réactif et dangereux à manipuler.

A.3.4.b : A partir de disilanes non symétriques

La réaction de coupure de la liaison Si-Si a été étudiée par l'équipe de Edlund¹⁴³ avec des disilanes non symétriques, c'est-à-dire des disilanes dont au moins un des trois groupes portés par le premier atome de silicium est différent de ceux portés par le second atome de silicium.

Les conditions opératoires utilisées sont différentes de celle décrites par Gilman et Wu. Trois disilanes non symétriques, le triméthyltriphényldisilane **173**, le méthylpentaphényldisilane **185** et le diméthyltétraphényldisilane **186** ont été traités par le *tert*-butoxyde de potassium dans le THF ou le DME à différentes températures (schéma 36).

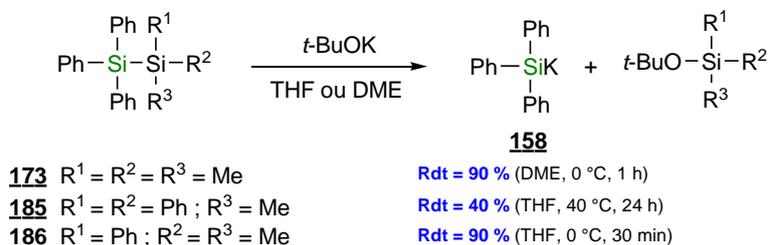


Schéma 36

Les réactions sont réalisées en boîte à gants. Les conversions sont suivies par RMN et le silylpotassium **158** est identifié par RMN ¹H et RMN ¹³C.

Cette étude montre que l'attaque du *t*-BuO⁻ se fait préférentiellement sur l'atome de silicium le moins encombré avec des vitesses différentes selon l'encombrement stérique des disilanes. D'après les auteurs, la régiosélectivité de cette coupure est de plus dépendante de la formation du silylure le plus stable, possédant le grand nombre de groupes phényles.

Plus récemment, l'équipe de Hevesi a décrit la coupure de disilanes non symétriques présentant un substituant aryle porteur d'un ou de deux groupes à effet mésomère et inducteur variés. Les disilanes ont été traités par du méthyllithium en présence de HMPT à 0 °C pendant 15 min, puis hydrolysés avec une solution de chlorure d'ammonium (schéma 37).¹⁴⁴

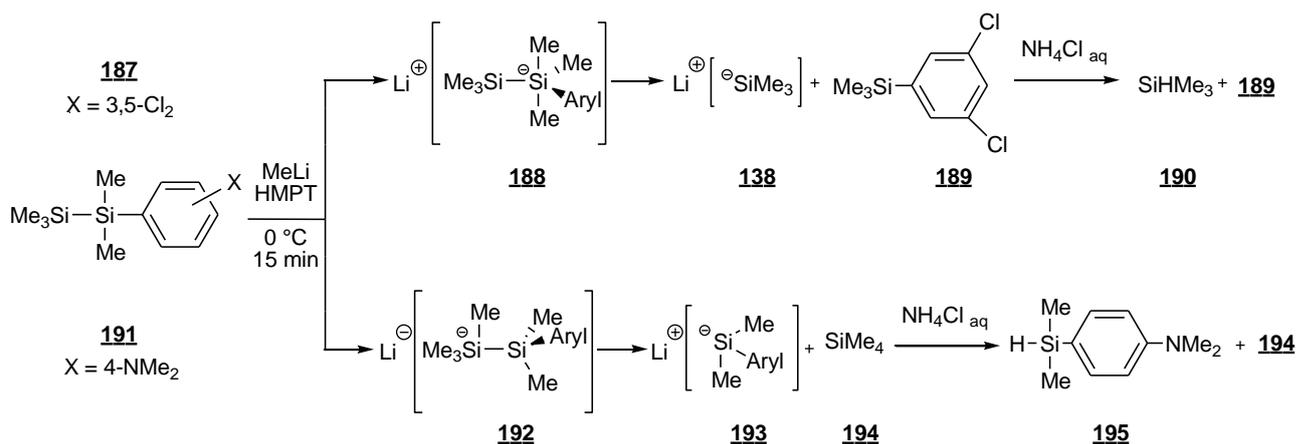


Schéma 37

Les auteurs font l'hypothèse d'un mécanisme faisant intervenir les intermédiaires pentavalents **188** et **192** issus de l'attaque nucléophile du méthylure sur les disilanes. Le caractère électrophile du silicium, lié à la nature des substituants du groupe aryle, serait à l'origine de la sélectivité de l'attaque du méthylure. Puis, ces espèces pentavalentes évolueraient vers les silylures

138 et **193**. D'après les auteurs, les critères cinétiques liés à l'électrophilie du silicium attaqué prédominent sur le critère de stabilité du silylure ainsi formé.

Pour conclure, dans le cas de disilanes non symétriques, la formation du silylure majoritaire est donc régie par des critères thermodynamique et cinétique.

A.3.4.c : Synthèse en version asymétrique^{145,146}

L'étude de la stéréochimie de cette réaction conduit à une rétention de la configuration du disilane de départ.¹⁴⁶ La coupure du disilane non symétrique et optiquement actif **196** par le lithium dans le THF est menée à basse température afin d'éviter un phénomène de racémisation. Le silyllithien **197** est formé dans des proportions importantes. En effet, après hydrolyse en milieu acide, le composé **198** est obtenu avec un rendement de 71 % (schéma 38).

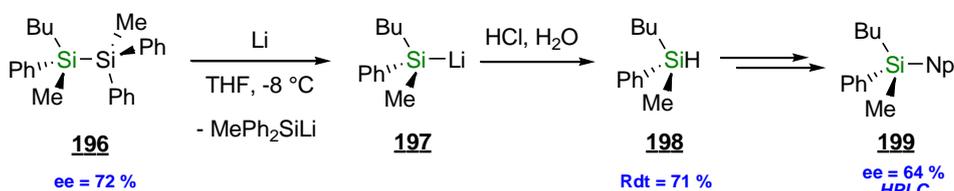


Schéma 38

L'excès énantiomérique est mesuré par HPLC après chloration du silane **198** puis alkylation par du naphthyllithium. L'analyse par HPLC du composé **199** permet de déterminer un excès énantiomérique de 64 % à partir du composé **196** présentant un excès énantiomérique de 72 %. La stéréochimie de la molécule de départ est donc principalement conservée dans ces conditions.

A.3.4.d : A partir de l'hexaméthylidisilane

A notre connaissance, la coupure par un métal de l'hexaméthylidisilane ou de tout autre disilane substitué uniquement par des groupes alkyles n'a jamais été rapportée. En revanche, Sakurai et Okada ont décrit en 1971,¹⁴⁷ la coupure de l'hexaméthylidisilane **135** par le méthanolate de sodium en présence de HMPT à température ambiante (schéma 39).

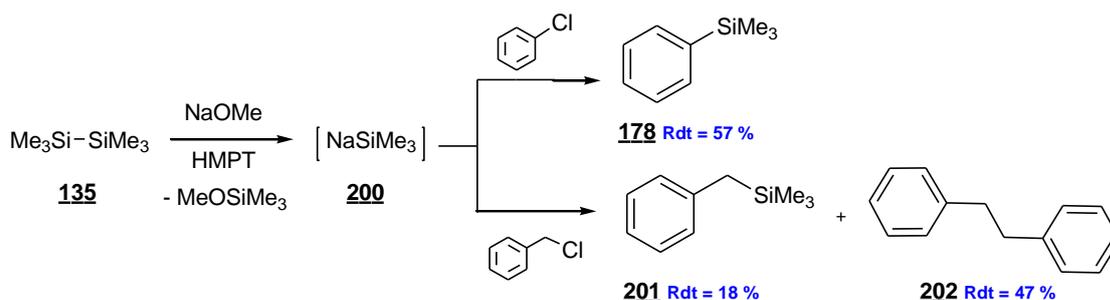


Schéma 39

Après coupure de la liaison Si-Si, le triméthylsilylsodium **200** est piégé par différents substrats. Avec le chlorobenzène, le triméthylsilylbenzène **178** est obtenu avec un rendement de 47 %. Avec le chlorure de benzyle, le benzyltriméthylsilane **201** est obtenu avec un rendement de 18 % avec le composé de d'homocouplage, le 1,2-diphényléthane **202**. Les auteurs expliquent sa formation par la possibilité de formation d'un radical silyle, initiateur de réaction de couplages radicalaires.

En 1976, Still¹¹⁹ a montré que l'hexaméthylidisilane pouvait être coupé en utilisant du méthyllithium dans un mélange de THF et de HMPT dans une proportion de 5 pour 1 (schéma 40).

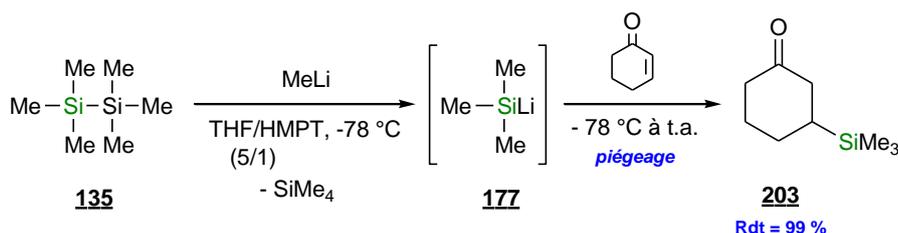


Schéma 40

La 3-triméthylsilylcyclohexanone **203** a ainsi pu être préparée avec un rendement quantitatif après addition de cyclohexénone. Pour expliquer ce résultat, Still postule la formation d'un ion silylure qui réagirait par addition-1,4.

Cette réaction a, par la suite, été largement utilisée et améliorée (voir partie III) pour la silylation de composés carbonyles α,β -insaturés.

A.3.5 : Synthèse de silylures par coupure d'une liaison Si-C

Dans la littérature, rares sont les exemples de synthèse de silylures par coupure d'une liaison Si-C. Toutefois, Benkeser *et al.*¹⁴⁸ ont décrit, en 1951, la synthèse du triphénylsilylpotassium **158** à partir du silane **204** en présence d'un alliage sodium-potassium à température ambiante. Le silylpotassium **158** est piégé par du chlorotriméthylsilane (schéma 41).

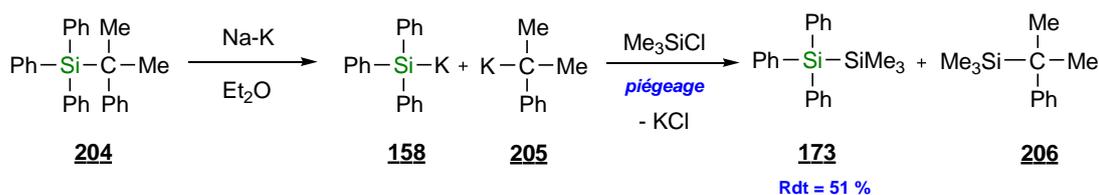


Schéma 41

Il est important de noter, qu'en plus du disilane **173** obtenu avec un rendement de 51 %, il y a formation du composé **206** issu de l'organopotassium **205** correspondant. La coupure de la liaison Si-C conduisant à deux dérivés du potassium est un frein au développement de cette méthode pour la synthèse de silylures.

A.3.6 : Conclusion

Les méthodes de synthèses des radicaux silyles et des composés présentant une liaison silicium-métal sont donc assez variées. Dans le cas des silylures, les substrats de départ peuvent être des hydrogénosilanes, des chlorosilanes, des silanes ou des disilanes (figure 25). Il est important de noter que les exemples de la littérature se limitent à des substrats possédant des groupes phényles et alkyles.

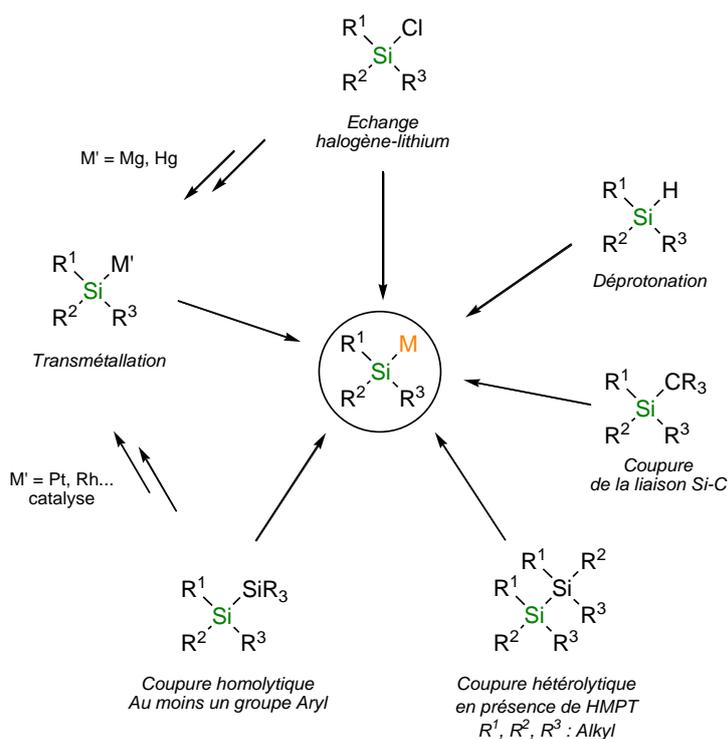


Figure 25 : Formation d'une liaison silicium-métal dans la littérature

Le caractère nucléophile des silylures en font des réactifs de synthèse intéressants pour la formation de liaisons Si-Si et Si-C. La partie suivante de ce chapitre a pour objectif de présenter nos différentes stratégies de synthèse de disilanes originaux à partir de silylures.

B : Synthèse de disilanes non symétriques

Tout comme certains disilanes symétriques (tels que l'hexaméthylidisilane et l'hexaphényldisilane), quelques disilanes non symétriques sont commerciaux. Le tableau ci-dessous présente les disilanes proposés par la société Aldrich, fournisseur en disilanes, ainsi que leur prix (tableau 2).

	Composés	Prix (Aldrich)	Prix d'1 g
135	Me ₃ SiSiMe ₃	10 g - 36.40 €	3.64 €
172	Ph ₃ SiSiPh ₃	250 mg - 72.00 €	288 €
141	PhMe ₂ SiSiMe ₂ Ph	50 mg - 72.00 €	1440 €
207	Et ₃ SiSiEt ₃	50 mg - 72.00 €	1440 €
173	Ph ₃ SiSiMe ₃	250 mg - 72.00 €	288 €
208	PhMe ₂ SiSiMe ₃	50 mg - 72.00 €	1440 €
209	tBuMe ₂ SiSiMe ₃	10 mg - 58.90 €	5890 €
210	(HCC)Me ₂ SiSiMe ₃	1 g - 89.50 €	89.50 €

Tableau 2 : Disilanes commercialisés par le fournisseur Aldrich

Hormis l'hexaméthylidisilane **135** à 3.64 euros le gramme, les disilanes commerciaux sont tous très chers. Le prix moyen du gramme de disilane symétrique est de 793 euros et le prix moyen d'un gramme de disilane non symétrique est de 1927 euros. Il est enfin important de noter que la nature des disilanes proposés par Aldrich est peu variée.

Les disilanes symétriques sont facilement synthétisés selon le protocole proposé par Gillman *et al.*¹³⁶ et Selin et West¹⁴⁹ qui consiste, par exemple, à faire réagir un excès de chlorotriphénylsilane **170** avec du lithium ou du magnésium dans du THF à température ambiante ou à reflux, respectivement. D'un point de vue expérimental, la synthèse avec le lithium est souvent préférée (schéma 42).

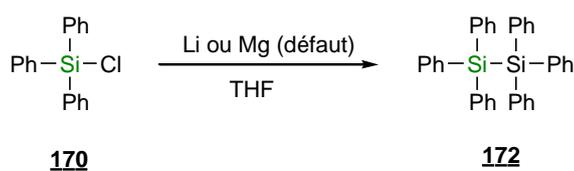


Schéma 42 : Principe de synthèse des disilanes symétriques

A titre anecdotique, une approximation grossière du coût de la synthèse d'un gramme d'hexaphényldisilane **172** revient à 30 € (à raison de 78.80 € pour 25 g de chlorotriphénylsilane, 239.50 € pour 100 g de lithium, 53 € pour 100 mL de THF anhydre et 56.40 € pour 1 L de diéthyléther, fournisseur Aldrich). Ainsi d'un point de vue économique, il est plus raisonnable de synthétiser certains disilanes.

Dans la partie I de ce chapitre, il a été montré que les silylures instables pouvaient être piégés par des halogénosilanes pour être caractérisés. Il y a alors formation d'un disilane. Cette méthode, initialement développée par Gilman *et al.*¹³⁶ est aujourd'hui la méthode de synthèse de prédilection pour obtenir des disilanes non symétriques (schéma 43).

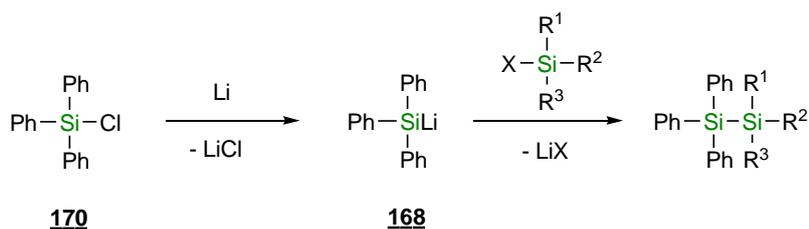


Schéma 43

Les facteurs limitants de cette voie de synthèse sont, d'une part, le peu de diversité des halogénosilanes commerciaux et, d'autre part, la compatibilité des groupes sur l'atome de silicium avec les conditions de synthèse employées.

B.1 : Obtention de disilanes non symétriques à partir de chlorosilanes

Une première famille de disilanes non symétriques a tout d'abord été synthétisée en préparant des silylures à partir de divers chlorosilanes (schéma 44).

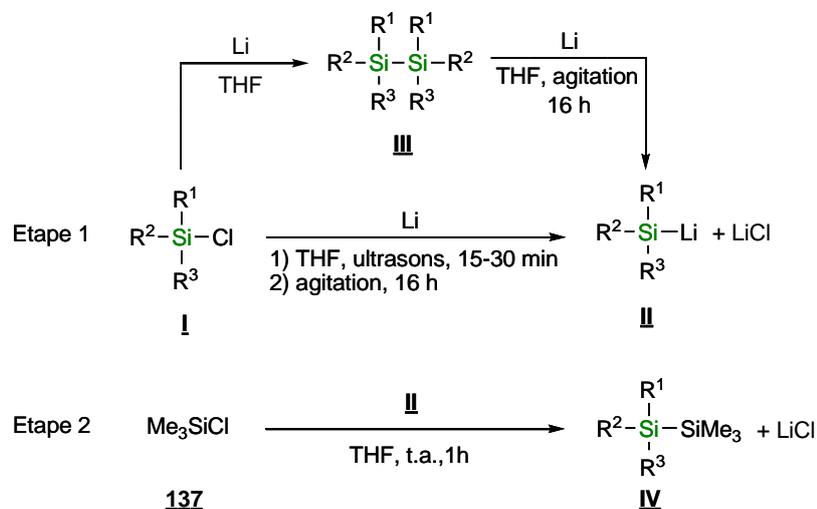


Schéma 44

B.1.1 : Principe

Dans une première étape, le silyllithien **II** est synthétisé par traitement du chlorosilane **I** avec du lithium dans du THF. La réaction est généralement amorcée avec des ultrasons pendant une durée variant entre 15 et 30 minutes, l'objectif étant de décaper la couche d'oxyde qui recouvre le lithium. Celui-ci se présente sous forme de gros fils de 3.2 mm de diamètre. L'apparition d'un précipité blanc de LiCl permet de repérer le début de la réaction. Celle-ci est alors poursuivie sans ultrason. Puis, le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures afin de permettre la réaction de coupure du disilane **III**, reconnue comme lente.¹³⁶ En général, après une nuit d'agitation à température ambiante, la solution était devenue colorée.

Dans une seconde étape, le silylure **II** est canulé sous argon sur le triméthylchlorosilane **137** en solution dans du THF. Selon les composés, un échauffement du milieu réactionnel peut-être observé.

La diversité dans les disilanes ainsi formés peut être apportée par le chlorosilane choisi pour former le silylure.

B.1.2 : Résultats

Nous avons ainsi cherché à synthétiser 6 disilanes non symétriques par cette méthode. Les résultats sont répertoriés ci-dessous (figure 26 et tableau 3).

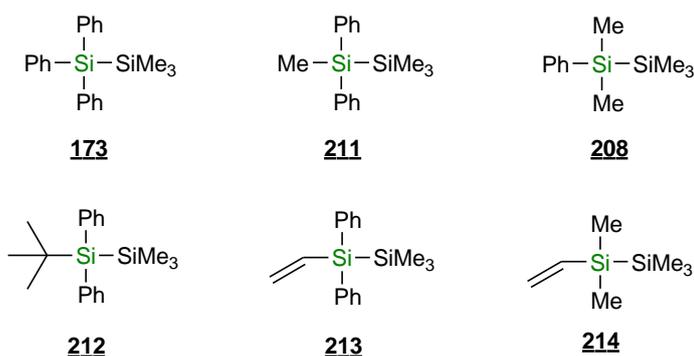


Figure 26 : Essais de synthèse de disilanes à partir de silylures issus de chlorosilanes

Par cette méthode de synthèse employant des chlorosilanes, il a été possible d'isoler quatre composés sur les six désirés. Avec le chlorotriphénylsilane **170** (entrée 1), le chloro(méthyl)diphénylsilane **215** (entrée 2), le chlorodiméthylphénylsilane **174** (entrée 3) et le *t*-butyl(chloro)diphénylsilane **216** (entrée 4) aucun composé secondaire n'est observé.

Entrée	Chlorosilane de départ	Durée ultrasons	Couleur en fin d'étape 1	Produit	Rdt (%) (isolé)	Aspect
1	Ph ₃ SiCl (170)	15 min	Vert noir	173	80	Solide blanc
2	MePh ₂ SiCl (215)	15 min	Vert foncé	211	92	Huile incolore
3	Me ₂ PhSiCl (174)	30 min	Rouge	208	78	Huile incolore
4	<i>t</i> -BuPh ₂ SiCl (216)	15 min	Vert/rouge	212	70	Huile jaune
5	(vinyl)Ph ₂ SiCl (217)	2 min	Rouge/orange	213	0	-
6	(vinyl)Me ₂ SiCl (218)	8 h	Rose	214	0	-

Tableau 3

Le 1,1,1-triméthyl-2,2,2-triphényldisilane **173** (entrée 1) a été isolé avec un rendement de 80 % après recristallisation. Cette synthèse a fait l'objet d'une étude sur la qualité du chlorotriphénylsilane **170** de départ (tableau 4).

Entrée	Origine du chlorotriphénylsilane 170	Rdt (%)
1	Acros (neuf-pureté 95 %)	69
2	Acros (neuf-pureté 95 %) puis distillé	71
3	Synthétisé au laboratoire	80

Tableau 4

Avec le chlorotriphénylsilane **170** commercial Acros, pur à 95 % ou distillé (entrées 1 et 2), un rendement d'environ 70 % et une pureté de 90 % (mesurée par CPG) en 1,1,1-triméthyl-2,2,2-triphényldisilane **173** sont obtenus. L'analyse RMN ¹H des produits bruts de ces deux expériences ainsi que leurs analyses par GC-MS font toutefois apparaître le disilyléther **219** (figure 27). Ces deux composés ne sont pas séparables par distillation.

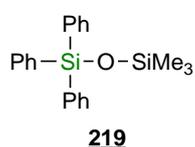


Figure 27

En revanche, lorsque le chlorotriphénylsilane **170** est synthétisé au laboratoire par réaction du dichlorodiphénylsilane **220** avec du phényllithium à -10 °C dans l'éther de pétrole suivie d'une distillation sous pression réduite (8.10⁻² Torr), le 1,1,1-triméthyl-2,2,2-triphényldisilane **173** est isolé avec un rendement de 80 % après recristallisation. Une perte de matière a été observée lors de

l'étape de recristallisation. Le spectre RMN ^1H du brut réactionnel de cette synthèse ne montre pas de signaux attribuables à d'autres produits.

Le 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane **211** (entrée 2) est synthétisé avec un rendement de 92 %. Cette synthèse a été effectuée plusieurs fois avec des masses de chloro(méthyl)diphénylsilane **215** allant de 364 mg à 9 grammes. Une perte de 9 % sur le rendement a cependant été constatée lors de l'augmentation d'échelle.

Lors de la réaction du chloro(diméthyl)phénylsilane **174** avec le lithium, le précipité de chlorure de lithium (LiCl) est apparu plus tardivement que pour les chlorosilanes di- ou triphénylés **215** et **170**. La vitesse de cette première étape de formation du disilane semble être en corrélation avec la stabilité des silylures, $\text{Ph}_3\text{Si}^- > \text{MePh}_2\text{Si}^- > \text{Me}_2\text{PhSi}^-$, déjà rapportée dans la littérature. Néanmoins, le 1,1,1,2,2-pentaméthyl-2-phényldisilane **208** a été isolé avec un rendement de 78 %.

Le 2-*tert*-butyl-1,1,1-triméthyl-2,2-diphényldisilane **212** a été obtenu avec un rendement de 70 % (entrée 4). Même si ce rendement est plus faible que celui de la synthèse du disilane **211**, il ne semble pas que l'encombrement stérique du groupe *tert*-butyle ait une influence sur la vitesse de la première étape de la préparation du silylure. En effet, le précipité de LiCl est observé dans un temps comparable avec celui du chlorométhylidiphénylsilane **215**.

Après deux minutes de réaction entre le chloro(diphényl)vinylsilane **217** (entrée 5) et le lithium, un précipité jaune or et non blanc (comme dans les cas précédents) est apparu. Après 5 minutes, une couleur rouge très foncée s'est développée. Le canulage de ce milieu réactionnel sur le chlorotriméthylsilane **137** donne lieu à un échauffement du milieu réactionnel important. Mais le composé désiré n'a pas été obtenu. L'analyse RMN ^1H et RMN ^{13}C du produit brut a permis de constater l'absence de signaux correspondants à des groupes phényles et la présence de signaux attribuables à des protons vinyliques très larges.

Avec le chloro(diméthyl)vinylsilane **218** (entrée 6), la formation du précipité de LiCl a été très lente et la solution est restée rose même après 8 heures de réaction sous ultrasons. Après réaction avec le chlorosilane, le composé désiré **214** n'a pas été obtenu. Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C montrent également des signaux larges attribuables à des protons vinyliques, suggérant la présence d'un grand nombre de produits.

L'absence des disilanes désirés lors des réactions avec les chlorovinylsilanes (entrées 5 et 6) est en accord avec les résultats rapportés lors de l'utilisation du magnésium dans ce type de réaction. Le 1,1,1,2,2-pentaméthyl-2-vinylidésilane **214** est obtenu uniquement quand un mélange de chloro(diméthyl)vinylsilane **218** et de chlorotriméthylsilane **137** est mis en réaction avec le

magnésium dans des conditions de Barbier.¹⁵⁰ Tous les essais de préparation du silylmagnésium dérivé du chloro(diméthyl)vinyldisilane **218** suivie de l'addition de chlorotriméthylsilane **137** n'ont pas conduit au disilane attendu (schéma 45).

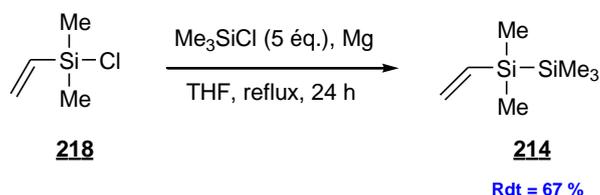


Schéma 45 : Conditions de Barbier pour l'obtention du 1,1,1,2,2-pentaméthyl-2-vinyldisilane **214**

Commentaires sur les couleurs observées en fin d'étape 1

Au cours des réactions des chlorosilanes avec le lithium, une coloration apparaît lors de cette première étape. Cette couleur est dépendante du chlorosilane de départ.

En 1978, Urdaneta-Perez et Lambert¹⁵¹ ont rapporté une analyse RMN ¹H et ⁷Li du triphénylsilyllithien **168** issu du traitement du triphénylchlorosilane **170** avec le lithium dans le THF. Une décoloration rapide du milieu réactionnel, initialement marron foncé, est observée lorsque ce dernier est ouvert à l'air. Toutefois, les signaux attribuables au silyllithien disparaissent beaucoup plus lentement que la couleur foncée de la solution. De plus, une analyse complémentaire par RPE du milieu réactionnel issu du traitement du triphénylchlorosilane **170** avec le lithium montre la présence de signaux attribuables au radical-anion de type 1,4-bis(triphénylsilyl)benzène **221** (figure 28). Il est important de noter que ces signaux apparaissent au moment de la formation du silylure.

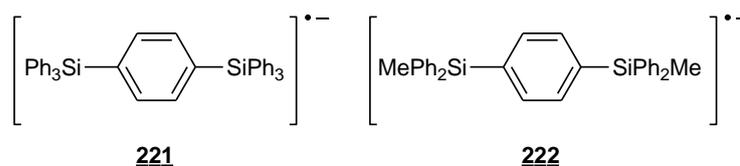


Figure 28 : Radicaux-anions supposés se former lors de la synthèse des silylures

Fleming *et al.*¹³⁷ ont également suggéré la formation de ce type de radical-anion lors de la synthèse du diméthyl(phényl)silyllithien **175**. En effet, une analyse GC-MS du produit brut a montré la présence du 1,4-bis(diméthylphénylsilyl)benzène. Les auteurs suggèrent que la coloration foncée observée lors de la synthèse du silylure serait due au radical-anion **222** (figure 28).

Ainsi, bien que la couleur foncée des milieux réactionnels permette de suivre l'avancement des réactions de formation des silylures, elle n'est pas liée à la présence de ceux-ci.

Il est à noter que cette méthode de synthèse de disilanes reste limitée à des composés comportant au moins un groupe phényle sur le chlorosilane de départ.

B.2 : Un dichlorodisilane : une porte vers la diversification des disilanes

L'approche traditionnelle de construction des disilanes non symétriques est basée sur la préparation d'un bloc présentant un atome de silicium central déjà fonctionnalisé, le silylure, suivie de la formation de la liaison $\sigma(\text{Si-Si})$ par réaction avec le chlorotriméthylsilane **137**. Cependant, cette approche ne nous a pas semblé assez efficace pour apporter la diversité de substituants désirée.

Une approche nous ayant paru *a priori* plus intéressante serait de construire un disilane présentant des groupes facilement substituables par des réactifs nucléophiles, des atomes de chlore par exemple. Nous avons pensé que la réaction de déphénylation chlorative qui permet de remplacer un groupe phényle par un atome de chlore nous permettrait d'accéder à ce type de disilane. Ainsi, le schéma 46 présente une séquence permettant d'accéder *a priori* à des disilanes non symétriques **V**, *via* le dichlorodisilane **224** (non commercial). Cette séquence mettrait en jeu le 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane **211** dont la synthèse a été rapportée avec un bon rendement dans le paragraphe précédent. La seconde étape consiste en une réaction de déphénylation chlorative qui sera suivie par des substitutions nucléophiles des atomes de chlore par des réactifs de Grignard.

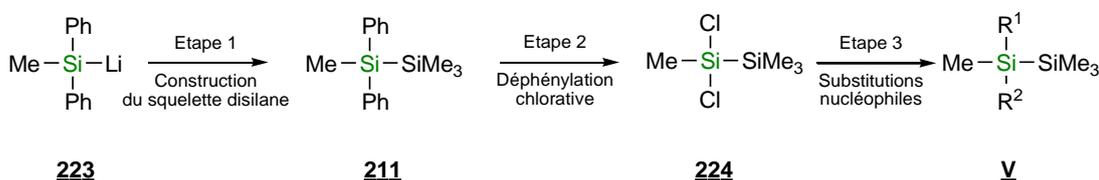


Schéma 46

La déphénylation chlorative du diphényldisilane **211** pour préparer le dichlorodisilane **224** est décrite dans la littérature, mais les modes-opérateurs pour effectuer cette réaction apparaissent assez différents les uns des autres.

B.2.1 : Réaction de déphénylation chlorative par utilisation de HCl gazeux

B.2.1.a : Exemples de la littérature

En 1964, Tamao *et al.*¹⁵² ont décrit la réaction du 1,4-diphényloctaméthyltétrasilane **225** avec du HCl gazeux en présence de 15 % molaire de trichlorure d'aluminium (schéma 47). Après distillation, le composé désiré **226** est isolé avec un rendement de 76 %. Aucune indication n'est donnée quant à la présence d'un composé de monochloration.



Schéma 47

Un monochlorodisilane a pu toutefois être isolé en 1971 par cette même équipe,¹⁵³ qui a rapporté, dans des conditions similaires, la monodéphénylation chlorative du diphenyldisilane **211**. Un suivi par CPG ainsi que l'utilisation d'une proportion moins importante de AlCl₃ ont permis d'isoler, avec un bon rendement, le 2-chloro-1,1,1,2-tétraméthyl-2-phényldisilane **227** après 7 heures de réaction (schéma 48).

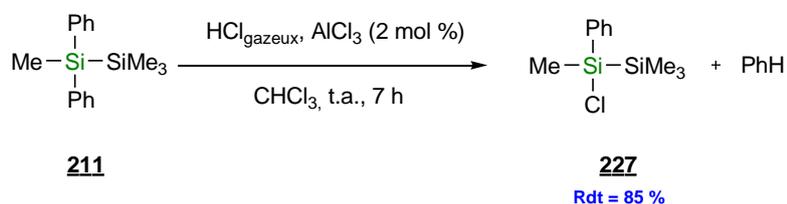


Schéma 48

Même récemment,¹⁵⁴ peu d'informations sont indiquées quant à l'origine du HCl gazeux de ces réactions de déphénylation chlorative. D'une manière générale, HCl gazeux provient soit de la réaction de l'acide sulfurique sur chlorure de sodium, soit d'une bonbonne contenant le gaz sous pression.¹⁵⁵

Quand une bonbonne de gaz est utilisée, une attention particulière semble être portée au débit en HCl imposé. Par exemple, la substitution des dix groupes phényles du polysilane cyclique **228** est réalisée en deux heures avec un débit de 0.1 L/min (schéma 49).¹⁵⁵

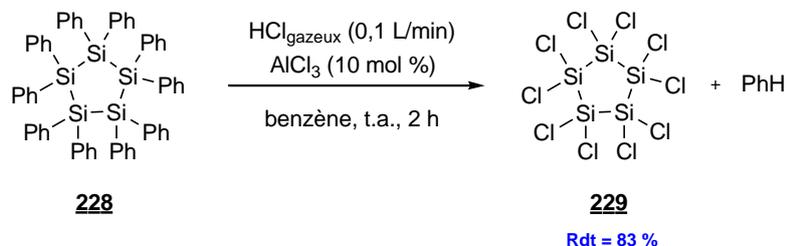


Schéma 49

Ainsi, le débit du HCl gazeux pourrait être un paramètre permettant de maîtriser la sélectivité de la réaction.

Pour les débits lent et moyen (entrées 1 à 4), il apparaît que le composé de départ **173** reste inchangé quel que soit la quantité de AlCl_3 utilisée (1 et 10 %), même en augmentant simultanément la température de réaction (de 45 °C au reflux du benzène) et le temps de réaction (de 3 h à 8 h). Un début de transformation a été noté avec un flux de HCl plus rapide, en utilisant 20 % de AlCl_3 et en chauffant à reflux. Après 8 heures de réaction, la conversion était de 28 % et l'analyse par CPG a montré la présence du monochlorodisilane **227** et du dichlorodisilane **230** dans la proportion 22/4.

Cette méthode de synthèse bien que décrite dans la littérature ne nous a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. La mise en œuvre apparaît, de plus, peu pratique. Enfin, il apparaît que cette méthode de synthèse est très consommatrice en HCl.

B.2.2 : Réaction de déphénylation chlorative par utilisation du chlorure d'acétyle

B.2.2.a : Exemples de la littérature

La réaction de déphénylation halogénative par des halogénures d'acétyles en présence de trihalogénure d'aluminium a été rapportée à plusieurs reprises dans les années 90 par l'équipe d'Herzog.¹⁵⁶

Le triméthyltriphényldisilane **173** a été traité par de l'halogénure d'acétyle en présence de trihalogénure d'aluminium à différentes températures et sans solvant. L'objectif de l'équipe d'Herzog était d'accéder au composé trihalogéné **VI** (schéma 51). Les rendements en disilanes halogénés **VI** et **VII** ainsi que les conditions opératoires sont résumés dans le tableau 6.

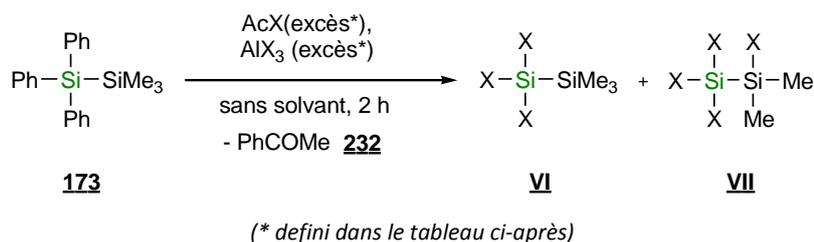


Schéma 51

La déphénylation chlorative est cette fois-ci réalisée dans des proportions stœchiométriques en dérivés de l'aluminium qui doivent former des complexes avec l'acétophénone **232** libérée dans ces réactions.

Entrée	X	(AcX/ 173) molaire	(AlX ₃ / 173) molaire	T (°C)	Rdt VI (%)	Rdt VII (%)
1	Cl	3	3	t.a.	55	-
2	Cl	4	4	50 °C	-	35
3	Br	3.5	3.5	t.a.	73	-
4	Br	4.7	4.7	50 °C	-	74

Tableau 6

A température ambiante, les composés de type **VI** issus de la trihalogénéation du disilane **173** sont isolés avec des rendements modestes de 55 % après trichloration et de 73 % après tribromation.

A 50 °C, les composés isolés **VII** sont issus de la tridéphénylation halogénative et d'une déméthylation halogénative supplémentaire. Toutefois, les auteurs précisent que la déméthylation chlorative n'est pas prioritaire sur la déphénylation car la liaison Si-Ph est plus réactive que la liaison Si-Me.

L'équipe d'Herzog a aussi réalisé la réaction de déphénylation bromative du 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane **211**.¹⁵⁶ A température ambiante, un rendement de 36 % en dibromotétraméthylsilane a été obtenu. Une déméthylation bromative a également été observée à une température plus élevée.

Cette méthode a été également utilisée par cette même équipe avec des polysilanes et a conduit au produit de polydéphénylation chlorative **234** avec un rendement de 70 % (schéma 52).¹⁵⁷

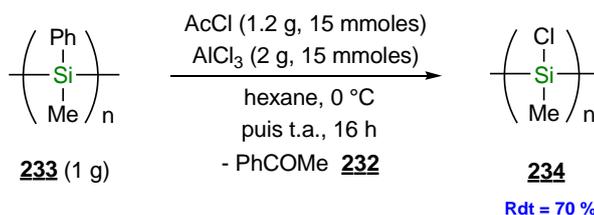


Schéma 52

Le contrôle de la température permet de réaliser la déphénylation chlorative sans observer de réaction de déméthylation.

Cette réaction, apparemment peu exploitée dans la littérature et dont les conditions ne semblent pas avoir été optimisées, nous a paru être une alternative intéressante à la réaction avec HCl gazeux. Il a donc été décidé de l'adapter à nos substrats.

B.2.2.b : Résultats avec le 1,1,1-triméthyl-2,2,2-triphényldisilane

Dans nos premiers essais, nous avons repris l'étude de la déphénylation chlorative du 1,1,1-triméthyl-2,2,2-triphényldisilane **173** en le traitant avec du AlCl_3 et du chlorure d'acétyle, en vue d'examiner la sélectivité de cette réaction. En effet, cette réaction pourrait s'effectuer par remplacement successif des 3 groupes phényles et nous pouvons attendre la formation des monochloro-, dichloro- et trichlorodisilane **235**, **230** et **231** à côté de l'acétophénone **232** (schéma 53).

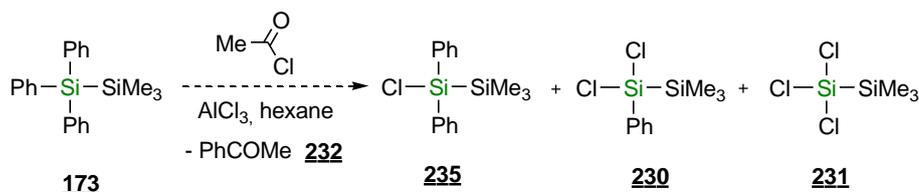


Schéma 53

En nous inspirant des résultats décrits précédemment,¹⁵⁷ l'hexane a été choisi comme solvant non polaire et facile à séparer des produits de réaction (du fait de son bas point d'ébullition). Le disilane **173** a donc été traité dans l'hexane avec du AlCl_3 et du chlorure d'acétyle en utilisant des proportions $\text{AlCl}_3/\text{AcCl}/\mathbf{173} = 2/2/1$ et en opérant sous argon pour éviter l'hydrolyse des produits formés. Les composés formés ont été identifiés par analyse GC-MS et l'avancement de la réaction ainsi que les proportions des divers produits ont été déterminés par CPG.

Afin d'étudier l'influence de la température, la réaction est réalisée à température ambiante et au reflux de l'hexane à 68 °C pendant 20 heures (schéma 54, tableau 7).

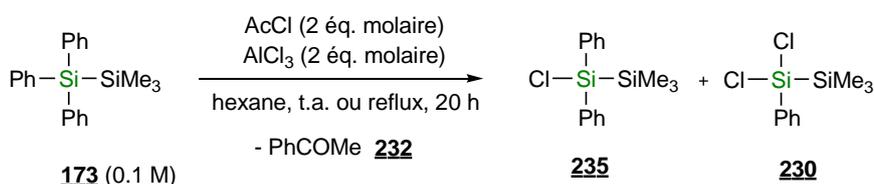


Schéma 54

Entrée	T (°C)	Conv. (%)	Proportions	
			235	230
1	t.a.	~0	traces	-
2	reflux	98	42	58

Tableau 7

Dans ces conditions expérimentales, la réaction menée à température ambiante conduit uniquement à des traces du monochlorodisilane **235**. A reflux, une conversion pratiquement totale du substrat **173** a été notée et un mélange 42/58 des composés mono- et dichlorés **235** et **230** est obtenu. Il est à noter que l'augmentation de la température permet de solubiliser le disilane **173** dans l'hexane, ce qui permet d'expliquer l'augmentation très nette du taux de conversion.

Malgré les proportions molaires de 2/1 de chlorure d'acétyle et d' AlCl_3 par rapport au disilane **173**, la réaction n'a pas conduit à la formation exclusive du dichlorodisilane **230**. De plus, l'analyse du mélange réactionnel CG-MS a montré la présence probable du produit **236** (figure 29) résultant de l'acétylation du disilane **173**.

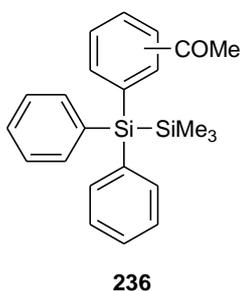


Figure 29 : Composé secondaire observé lors de la déphénylation chlorative du triméthyltriphényldisilane

Il est important de noter, qu'après 5 heures de reflux, les proportions relatives des deux disilanes sont identiques à celles observées après 20 heures de réaction. Même avec l'hypothèse d'une vitesse de transformation du monochlorodisilane **235** en dichlorodisilane **230** plus lente que la vitesse de formation du composé monochloré **235**, nous ne pouvons pas expliquer la non-évolution du mélange réactionnel après 5 heures de chauffage. L'hypothèse d'une absence de réactif disponible pour terminer la seconde étape semble la plus plausible. Nous avons en effet constaté dans une expérience annexe que la mise en présence d' AlCl_3 et d'acétophénone dans l'hexane, conduit à la formation d'une pâte jaune qui reste compacte même dans un milieu chauffé au reflux.

Cette réaction a alors été réalisée en utilisant des rapports molaires de 4/1 en chlorure d'acétyle et AlCl_3 par rapport au disilane **173**. Nous avons noté, après 30 minutes de réaction, une conversion totale du disilane **173**, l'absence de composé monochloré **235** et la présence du composé dichloré **230**. Cependant, celui-ci ne représentait qu'environ 50 % du mélange ainsi obtenu. Les autres produits non-identifiés semblent correspondre à des composés de dégradation possédant, en CPG, des temps de rétention plus élevés et dont l'analyse par GC-MS indique des ratios m/z supérieurs à 500. Un rendement de 6 % en composé **230** a alors été obtenu, après distillation.

B.2.2.c : Résultats avec le 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane

Le traitement du 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane **211** dans l'hexane en utilisant des proportions molaires 2/1 en chlorure d'acétyle et en AlCl₃ par rapport au disilane **211** ont conduit à des résultats similaires à ceux obtenus avec le composé triphénylé **173** (schéma 55, tableau 8).

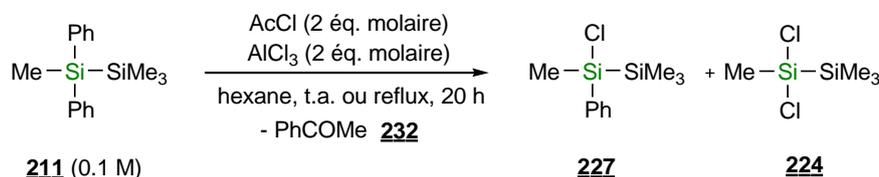


Schéma 55

Entrée	T (°C)	Conv. (%)	Proportions	
			227	224
1	t.a.	~0	traces	x
2	reflux	84	74	16

Tableau 8

A température ambiante, il n'y a formation que de traces du disilane monochloré **227**. Au reflux de l'hexane, la conversion du substrat est de 84 % après 20 heures de réaction et un mélange des composés monochloré **227** et dichloré **224** dans la proportion 74/16 a été obtenu. Comme précédemment, les proportions ont été déterminées par CPG.

Suite à ces résultats encourageants, il a été décidé de poursuivre l'étude de cette réaction de déphénylation chlorative du 1,1,1,1-tétraméthyl-2,2-diphénylsilane **211** afin d'utiliser le dichlorodisilane **224** dans notre projet de synthèse de disilanes originaux.

B.2.2.c.i : Optimisation de la réaction de déphénylation chlorative

La complexation du trichlorure d'aluminium avec l'acétophénone pourrait être un facteur qui limite la disponibilité du AlCl₃ et, de ce fait, le taux de conversion du disilane **211**. L'addition régulière de AlCl₃ et de chlorure d'acétyle dans le milieu réactionnel nous a donc semblé être une solution pour apporter du AlCl₃ et pour compenser la perte de chlorure d'acétyle qui peut être causée par le flux d'argon.

La réaction de déphénylation chlorative du tétraméthyl-diphényldisilane **211** au reflux de l'hexane a ainsi été effectuée en plaçant initialement un équivalent molaire de chlorure d'acétyle et

un équivalent molaire de trichlorure d'aluminium. Puis, le mélange réactionnel a été rechargé toutes les deux heures avec un équivalent molaire de chacun des réactifs (schéma 56).

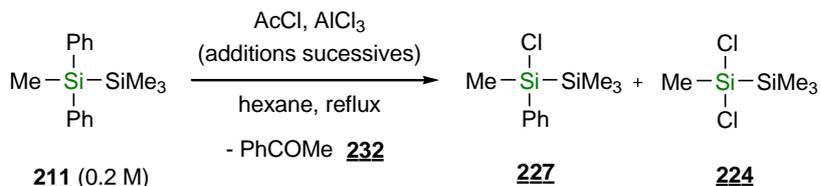
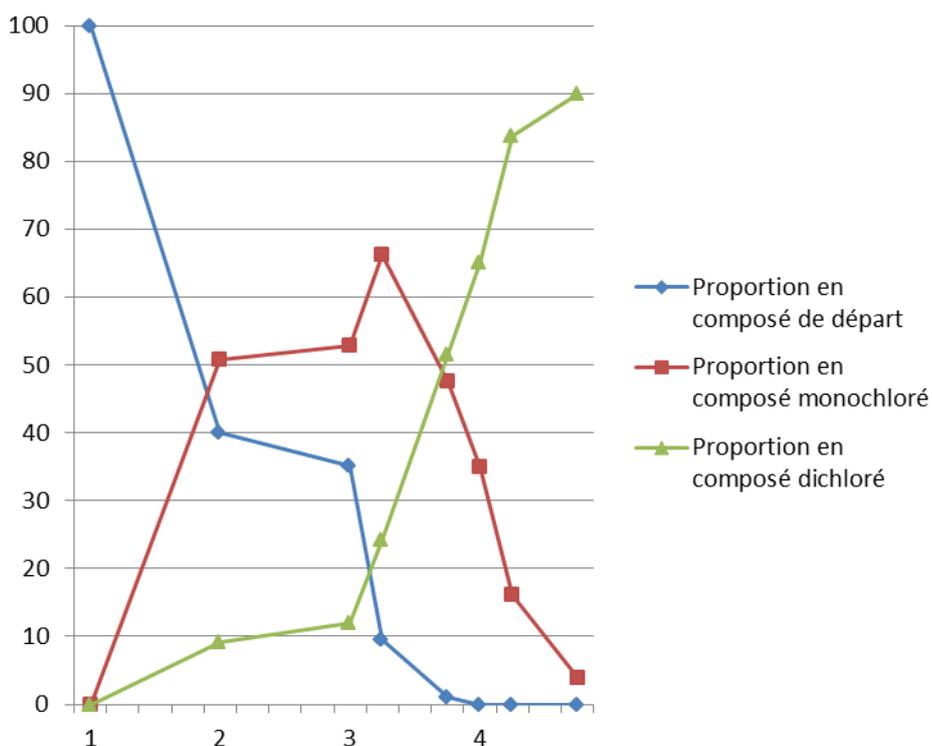


Schéma 56

Le graphique 1 représente l'évolution des proportions relatives en disilane de départ 211 et en produits 227 et 224 (déterminées par CPG) en fonction du nombre d'équivalents molaires introduits.

Graphique 1 : Proportions relatives du disilane 211 et des composés mono- et dichlorés 227 et 224

Dans ces conditions, nous observons tout d'abord l'apparition majoritaire du composé monochloré 227, la formation du composé dichloré 224 ne devenant importante qu'après 4 heures de réaction. Après 7,5 h et ayant mis en réaction 4 équivalents molaires de AlCl_3 et 4 équivalents molaires de chlorure d'acétyle, le substrat 211 est totalement transformé et le composé dichloré attendu 224 représente 90 % du mélange réactionnel.

En effectuant la réaction dans les mêmes conditions que précédemment, mais en effectuant les additions de réactifs toutes les heures, il ne faut plus que 4 heures pour synthétiser quantitativement le 2,2-dichloro-1,1,1,2-tétraméthylidisilane **224**.

En fin de réaction, le composé désiré **224** est isolé du milieu réactionnel par distillation à 142 °C (température du bain 170 °C).

B.2.2.c.ii : Influence de la dilution

Dans les conditions de réaction décrites ci-dessus, avec ré-addition de réactifs toutes les heures, nous avons testé l'influence de la concentration du disilane **211** dans l'hexane. Le tableau 9 indique la proportion du dichlorodisilane **224** après 4 heures de réaction.

Entrée	Concentration (mol/L)	Proportion (%) en 224
1	0.1	50
2	0.2	97
3	0.55	99
4	0.7	78
5	sans solvant	5

Tableau 9

La proportion en 2,2-dichloro-1,1,1,2-tétraméthylidisilane **224** est maximale pour une concentration entre 0.2-0.55 mol/L (entrées 2 et 3). Pour des concentrations supérieures, la quantité de complexe acétophénone. AlCl_3 devient très importante dans le milieu réactionnel et nuit à l'agitation. Ainsi, une chute dramatique du rendement est observée pour l'expérience réalisée sans solvant (entrée 5).

B.2.2.c.iii : Echelle de réaction

Cette réaction a été effectuée avec des masses croissantes de composé de départ dans les conditions réactionnelles avec ré-addition d'un équivalent molaire des réactifs toutes les heures, dans l'hexane à 0.55 mol/L (schéma 57).

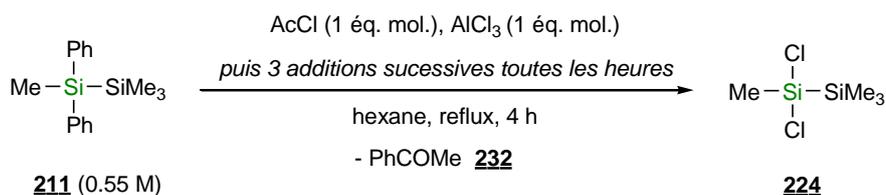
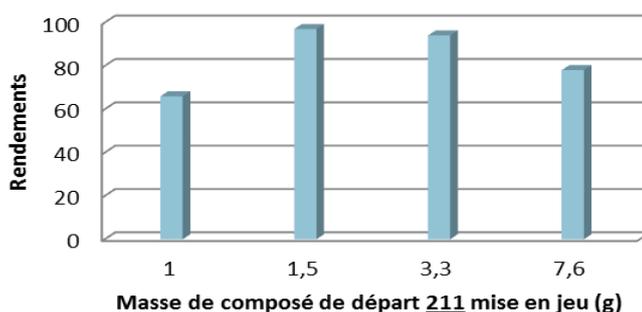


Schéma 57

Le graphique 2 montre les rendements en dichlorodisilane **224** isolé par distillation.



Graphique 2 : Effet de l'augmentation de la masse en disilane **211 introduite sur le rendement de la réaction**

Le meilleur rendement (95 %) a été obtenu avec une masse de 1.5 g du disilane **211**. Le rendement est nettement plus faible pour une masse inférieure engagée, probablement dues aux pertes lors de l'étape de purification. Enfin, pour une masse de 7.6 g de disilane **211** introduite, le rendement est plus faible (78 %), et ce, même en opérant à une concentration de 0.8 mol/L (82 % de rendement). Ainsi avec notre verrerie actuelle et dans nos conditions de manipulation, l'échelle de réaction la plus adaptée est située entre 1.5 g et 3.3 g en composé **211** de départ.

B.2.2.c.iv : Mécanisme possible

La présence d'acétophénone comme produit secondaire nous laisse penser que cette réaction de déphénylation chlorative en présence de chlorure d'acétyle et de AlCl_3 se déroule selon un mécanisme proche d'une substitution électrophile aromatique de type Friedel et Craft (schéma 58).¹⁵⁸

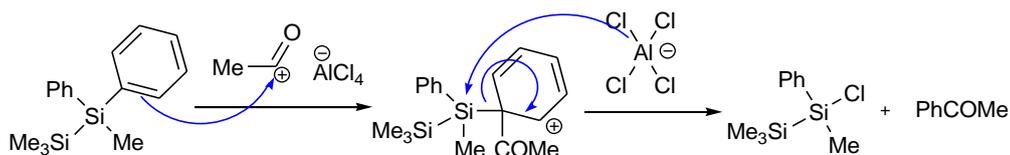


Schéma 58

Le groupe phényle du disilane réagirait avec l'ion acylium issu de la réaction entre le chlorure d'acétyle et AlCl_3 . La sélectivité *ipso* de la réaction s'expliquerait par l'apparition d'une charge positive en β stabilisée par l'atome de silicium.⁸¹ L'acétophénone ainsi formée serait alors complexée par l'acide de Lewis.

B.2.2.d : Application

Dans notre projet initial, nous avons envisagé d'utiliser le 2,2-dichloro-1,1,1,2-tétraméthylsilane **224** pour accéder à divers disilanes non symétriques par substitutions

C : Coupure de la liaison Si-Si et applications

L'étape charnière de notre synthèse de la 10-silatestostérone repose sur la formation d'une liaison Si-C à partir d'un silylure, ou d'une espèce dérivée, et d'un composé électrophile. Nous proposons que ce silylure provienne de la coupure de la liaison Si-Si d'un disilane déjà fonctionnalisé (schéma 60).

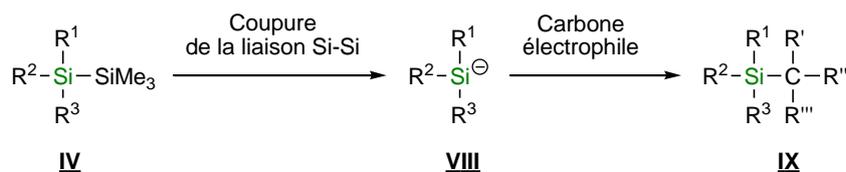


Schéma 60

Dans cette partie, nous présenterons dans un premier temps les données bibliographiques concernant la formation de liaisons Si-C à partir de silylures. Puis, nous rapporterons nos résultats concernant la coupure de disilanes non symétriques par réaction d'un nucléophile. Des méthodes indirectes, par des essais de piégeage des silylures formés, ainsi qu'un suivi par RMN ^1H nous ont permis d'étudier la sélectivité de la coupure de la liaison Si-Si. Enfin, la troisième partie présentera des réactions d'addition-1,4 de dérivés du cuivre issus de ces silylures sur des composés carbonylés α,β -insaturés.

C.1 : Formation de liaisons Si-C à partir d'un silylure dans la littérature

Nous limiterons cette partie bibliographique à la formation des liaisons Si-C par réaction de silylures. Ces liaisons peuvent être formées à partir d'autres espèces telles que les radicaux silyles ou les réactifs possédant une liaison Si-M. Le caractère nucléophile des silylures est mis à profit dans le paragraphe qui suit.

C.1.1 : Formation de liaisons Si-C par substitution nucléophile

La substitution nucléophile des halogénures d'alkyles ou d'aryles par des silyllithiens a été très largement présentée dans la partie A de ce chapitre, puisqu'il s'agit d'une des méthodes de

piégeage des silylures en vue de leur caractérisation. Dans ces réactions, la liaison Si-C est généralement formée avec de bons rendements.

Depuis, cette réaction s'est élargie à l'ouverture des époxydes par les silylures pour, entre autres, conduire à la formation d'alcènes par élimination de Peterson.¹⁵⁹ Cette réaction peut aussi conduire à des structures intéressantes. En 2007, Corey a isolé avec un rendement de 82 % un β -silylcyclohexénol **239** de configuration relative *trans* par réaction du diméthylphénylsilyllithien avec l'époxyde bicyclique **238** dans le THF à 23 °C (schéma 61).¹⁶⁰

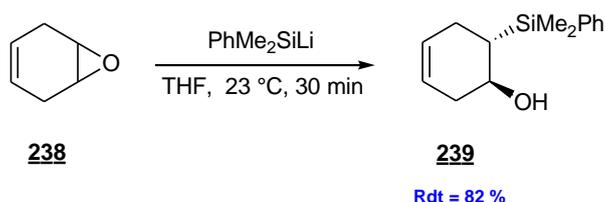


Schéma 61

C.1.2 : Formation d'une liaison Si-C par addition-1,2 d'un silylure sur une fonction carbonylée

La réaction d'addition du triphénylsilylure sur un composé carbonylé a été initialement étudiée par l'équipe de Gilman. En 1954, cette dernière rapporte la réaction du triphénylsilylpotassium **158** sur le formaldéhyde **240**.¹⁶¹ Après hydrolyse, le triphénylsilylméthanol **241** est isolé avec un rendement de 12 % (schéma 62). Cette réaction a aussi été réalisée avec un rendement de 52 % sur l'acétone.¹⁶²

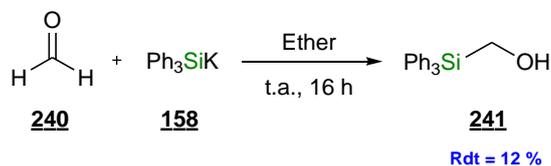
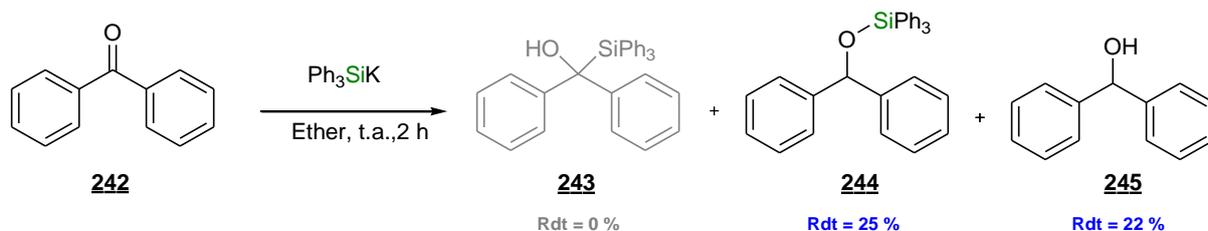


Schéma 62

En 1953, Gilman *et al.*¹⁶³ ont rapporté l'addition-1,2 du triphénylsilylpotassium **158**, issu de la coupure de l'hexaméthylidisilane **135** par un alliage sodium-potassium, sur la benzophénone **242** dans le diéthyléther à température ambiante (schéma 63).



Le composé d'addition-1,2 attendu **243** n'est pas obtenu. Après purification par des recristallisations successives, du benzhydrolé **245** ainsi qu'un composé présentant une liaison Si-O mise en évidence par analyse IR sont isolés. Brook a suggéré que l'éther silylé **244** était issu d'un réarrangement du composé **243**, provenant de l'addition-1,2 du triphénylsilylpotassium avec la benzophénone **242**.^{164,165} La forte oxophilie de l'atome de silicium est mise en avant pour expliquer ce réarrangement. Le benzhydrolé est, quant à lui, supposé provenir de l'hydrolyse du composé **244**.

Dans une autre publication, Gilman¹⁶⁶ a testé l'addition du triphénylsilyllithien, du méthyldiphénylsilyllithien et du diméthylphénylsilyllithien, issus de l'action du lithium sur les chlorosilanes correspondants, sur la benzophénone à température ambiante dans le THF. Les rendements en composés obtenus sont résumés dans le tableau 10.

Entrée	silyllithien	Rdt (%) Produit d'addition-1,2	Rdt (%) Produit de réarrangement	Rdt (%) benzhydrolé	Rdt (%) benzopinacol	Rdt (%) silanol
1	Ph ₃ SiLi (168)	57	0	0	0	7
2	MePh ₂ SiLi (223)	19	0	0	traces	0
3	Me ₂ PhSiLi (175)	0	20	6	2	0

Tableau 10

Avec le triphénylsilyllithien et le méthyldiphénylsilyllithien, aucun composé issu d'un réarrangement de Brook n'est observé (entrées 1 et 2), ce qui n'est pas le cas avec le diméthylphénylsilyllithien (entrée 3). De plus, la proportion en benzhydrolé est peu importante (entrée 3) ou nulle (entrées 1 et 2). Enfin, avec le diméthylphénylsilyllithien (entrée 3), 2 % de benzopinacol **246** (figure 30) ont pu être mis en évidence. Gilman *et al.* ont proposé un mécanisme radicalaire pour expliquer sa formation.¹⁶⁶

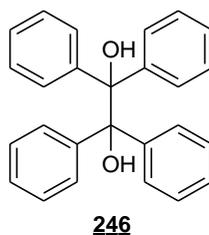


Figure 30

Ainsi, la nature du cation associé au silylure a une influence importante sur les produits issus de ces réactions d'addition sur un carbonyle.

C.2 : Essais de détermination de la sélectivité de la coupure hétérolytique de la liaison $\sigma(\text{Si-Si})$

Nous avons envisagé d'accéder à des silylures par coupure hétérolytique de la liaison Si-Si de disilanes non symétriques par réaction d'un nucléophile. Cette coupure peut conduire à deux silylures différents selon que ce nucléophile attaque l'un ou l'autre des atomes de silicium (schéma 64).

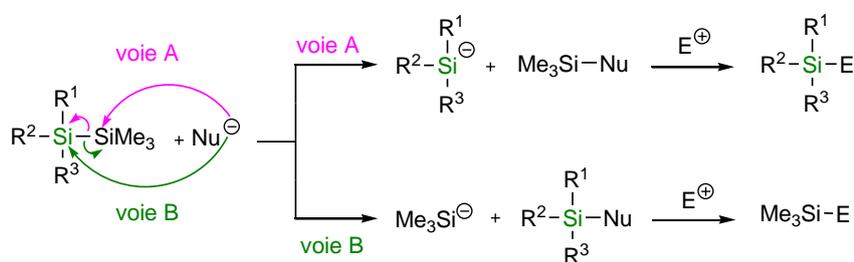


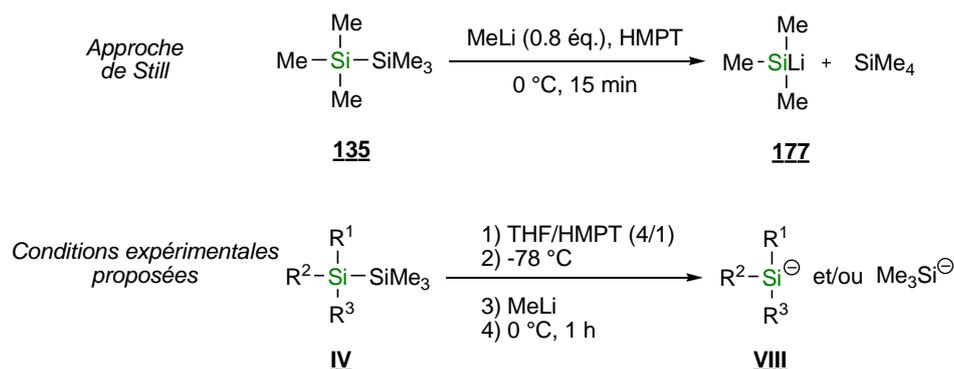
Schéma 64

Pour présenter un intérêt synthétique, nous devons tout d'abord étudier la nature des substituants R^1 , R^2 et R^3 permettant une coupure sélective selon la voie A. Afin de déterminer la sélectivité de la coupure d'une liaison Si-Si d'un disilane non symétrique, il nous a semblé qu'une réaction de piégeage subséquente avec un réactif électrophile E^+ permettrait de déterminer la nature et la proportion des anions formés.

Nous avons ainsi testé différents électrophiles afin de trouver une réaction qui conduirait rapidement et quantitativement à des composés stables et facilement isolables.

C.2.1 : Conditions expérimentales de la séquence

Différents alkylolithiens sont en mesure de couper une liaison $\sigma(\text{Si-Si})$.^{167,168} Nous avons décidé de travailler avec le méthyllithium dans des conditions proches de celles proposées par Still en 1976.¹¹⁹ Ce dernier avait traité l'hexaméthylidisilane **135** par du méthyllithium en présence de HMPT à 0 °C pendant 15 minutes (schéma 65).



Sch\u00e9ma 65

Dans nos exp\u00e9riences, nous avons choisi de respecter la proportion de 1/4 en HMPT/THF initialement propos\u00e9e par Corey.¹⁶⁹ De plus, le m\u00e9thyllithium est introduit \u00e0 -78 °C, temp\u00e9rature \u00e0 laquelle nous pensons qu'il ne r\u00e9agit pas ou tr\u00e8s peu. Puis, le ballon de r\u00e9action est plac\u00e9 dans un bain d'eau glac\u00e9e pendant une heure. Une fois le silylure pr\u00e9par\u00e9, la temp\u00e9rature du milieu r\u00e9actionnel est abaiss\u00e9e.

La r\u00e9action de l'\u00e9lectrophile avec le silylure peut se r\u00e9aliser de deux mani\u00e8res. Soit l'\u00e9lectrophile est ajout\u00e9 sur le silylure (mode op\u00e9ratoire A). Soit le silylure est canul\u00e9 sur une solution de l'\u00e9lectrophile dans le THF maintenue \u00e0 basse temp\u00e9rature (mode op\u00e9ratoire B). Une verrerie adapt\u00e9e \u00e0 un canulage \u00e0 basse temp\u00e9rature sous argon a \u00e9t\u00e9 construite au sein de notre institut (figure 31).



Figure 31 : Verrerie permettant de travailler avec de faibles variations de temp\u00e9rature

Cette verrerie, plongée dans un vase de Dewar, permet par pression d'argon de canuler la solution de silylure colorée (contenue dans la partie de gauche) sur un électrophile (ballon de droite) sans choc thermique et avec une très faible modification de la température entre les deux ballons.

C.2.2 : Premiers essais de piégeage par substitution nucléophile

En nous inspirant des travaux antérieurs menés sur la caractérisation des silylures, nous avons cherché à piéger les silyllithiens issus de la coupure des disilanes par des réactions avec des halogénures de benzyle et des bromures d'aryles. Corriu¹³³ avait d'ailleurs décrit la synthèse du triphénylpotassium à partir du triphénylsilane et piégé ce silylure par le chlorure de benzyle avec un rendement de 70 %. Le triméthylsilylure issu de la coupure hétérolytique de l'hexaméthylidisilane **135** nous a servi de témoin. Nous savons en effet que la réaction de sa formation est quantitative.¹¹⁹

C.2.2.a : Additions des silylures sur des halogénures de benzyle

Dans un premier temps, des halogénures de benzyle ont été testés pour piéger le triméthylsilylure de lithium (schéma 66, tableau 11).²

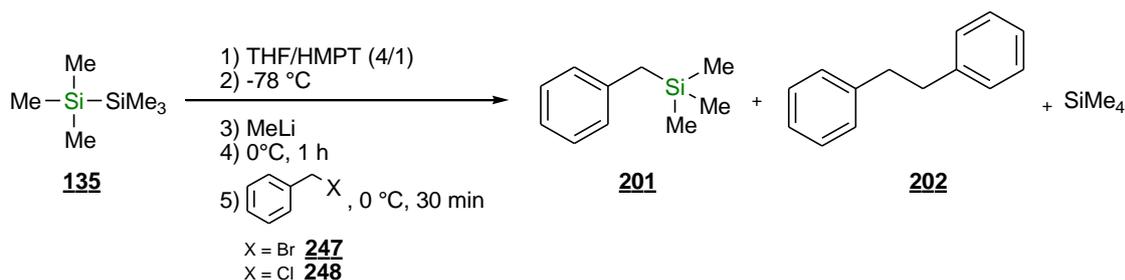


Schéma 66

Entrée	X	Mode opératoire	Conv. (%) de BnX	Proportions	
				201	202
1	Br (247)	A	100	39	61
2	Br (247)	B	100	57 (Rdt = 37 %)	43
3	Cl (248)	B	37	75	25

Tableau 11

Après addition d'une solution (fraîchement dosée) de méthyllithium dans le diéthyléther à une solution du disilane **135** dans le mélange THF/HMPT à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, le milieu réactionnel a été amené et maintenu une heure à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'halogénure de benzyle (1 équivalent molaire) a ensuite été additionné et, après 30 minutes à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, les produits bruts de réaction ont été isolés après reprise à l'eau du mélange réactionnel et ont été analysés par CPG, RMN ^1H et GC-MS. Ces réactions ont conduit à des mélanges du benzyltriméthylsilane **201** attendu et du 1,2-diphényléthane **202**.

Avec le bromure de benzyle, la proportion du composé **202** est plus importante en utilisant le mode opératoire A (**201/202** : 39/61, entrée 1) qu'en utilisant le mode opératoire B (**201/202** : 57/43, entrée B). Avec le chlorure de benzyle (entrée 3), la proportion en benzylsilane **201** est la plus élevée (**201/202** : 75/25), mais la conversion de l'halogénure est apparue nettement plus faible (37 %).

La formation du diphenyléthane **202** est peut être liée à la présence d'autres espèces que le triméthylsilyllithium, le HMPT¹⁴⁷ est connu pour favoriser des réactions radicalaires. Toutefois, il peut également résulter d'une étape d'échange Li/Br entre le silyllithium et le bromure de benzyle suivie de la réaction du benzyllithium ainsi formé avec le bromure de benzyle.

Cette réaction de couplage étant trop importante par rapport à la réaction de piégeage, nous avons écarté cette méthode d'identification des silyllithiens.

C.2.2.b : Additions des silylures sur des bromures aryliques

La réaction de substitution nucléophile du triméthylsilylure de sodium sur des dérivés aromatiques a été rapportée dans des travaux de Rossi et *al.*^{170,171} par S_NAr. La coupure de l'hexaméthylsilane par réaction du méthanolate de sodium a été réalisée en présence de HMPT, conditions assez proches de celles que nous employons.

Nous avons généré le triméthylsilylure de lithium, selon le mode opératoire décrit précédemment, puis ce dernier a été mis en réaction avec 1 équivalent molaire de bromobenzène ou de *p*-bromotoluène (schéma 67, tableau 12).

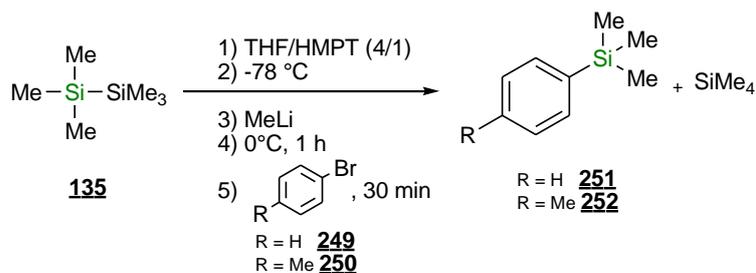


Schéma 67

Entrée	R	T (°C)	Conditions	Conv. (%) de ArX en 251 ou 252
1	H (249)	0 °C	obscurité	54
2	H (249)	t.a.	obscurité	80
3	H (249)	t.a.	lumière	48
4	Me (250)	t.a.	obscurité	28

Tableau 12

Afin de rester le plus proche possible des conditions décrites par Rossi, nous avons utilisé le mode opératoire A (addition de l'électrophile sur le silylure). Les produits bruts de réaction ont été isolés, après reprise à l'eau du mélange réactionnel, et ont été analysés par CPG, RMN ^1H et GC-MS. Au cours de ces réactions, nous n'avons observé que la formation du composé **251** (ou **252**) et aucun composé secondaire issu d'un éventuel couplage radicalaire n'a été mis en évidence.

Rossi *et al.* ont rapporté que la réaction du triméthylsilylsodium avec le bromobenzène à 0 °C conduit au triméthylphénylsilane avec un rendement de 89 %. Une conversion similaire de 80 % a été obtenue avec le triméthylsilyllithium lorsque la réaction a été menée à température ambiante (entrée 2). De plus, le meilleur rendement est obtenu, comme indiqué par Rossi *et al.*, en l'absence de lumière (entrée 2 vs entrée 3). L'ajout d'un groupe méthyle, sur le noyau aromatique, en *para* du brome entraîne une chute notable de la conversion à 28 % (entrée 4).

Cependant, des problèmes de reproductibilités sont apparus, en particulier pour les réactions menées dans l'obscurité (section C.2.2.b), conditions qui étaient susceptibles de donner de bons rendements.

C.2.2.c : Premier essai de coupure d'un disilane non symétrique

Un premier essai de coupure du 1,1,1,2,2-pentaméthyl-2-phényldisilane **208** a toutefois été réalisé en utilisant le *p*-bromotoluène pour piéger les silylures formés (schéma 68).

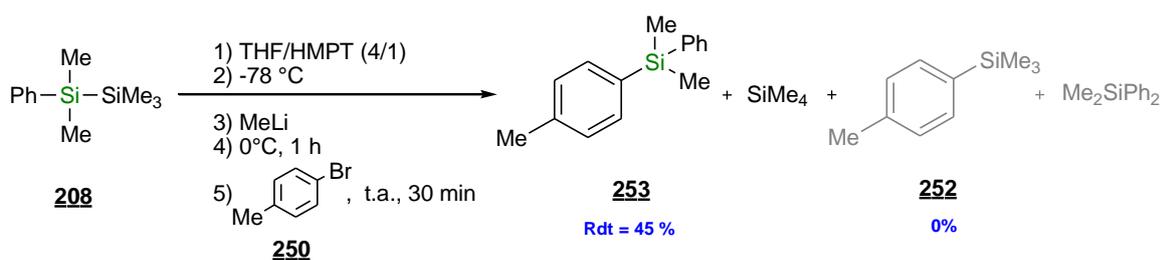


Schéma 68

Le *p*-bromotoluène a été choisi car la présence du groupe méthyle sur le cycle aromatique permet d'avoir accès à un signal aisément identifiable à 2.39 ppm dans les spectres de RMN ^1H .

Après purification sur gel de silice, la réaction a conduit au diméthyl(phényl)4-tolylsilane **253**. Aucune trace du composé **252** n'a pu être mise en évidence en CPG. Ceci laisse supposer que la

coupure du disilane par le méthyllithium en présence de HMPT conduit principalement ou exclusivement au diméthylphénylsilyllithien.

Le manque de fiabilité de cette méthode de détermination de la sélectivité de la coupure des disilanes par le méthyllithium en faisant appel à une S_NAr nous a conduits à tester des réactions d'addition des silyllithiens sur des composés carbonylés.

C.2.3 : Essais de piégeage des silylures par réaction avec des composés carbonylés

C.2.3.a : Essais de piégeage des silylures par réaction sur la cyclohexanone

Une première série d'addition du triméthylsilyllithium issu de la coupure de l'hexaméthylidisilane a été effectuée sur la cyclohexanone (schéma 69).

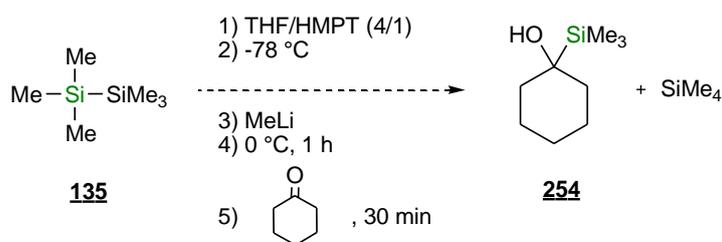


Schéma 69

Ces réactions ont conduit à des mélanges de nombreux composés. Le composé désiré **254** a été formé, mais était minoritaire dans les mélanges isolés. Il est à noter que la cyclohexanone peut conduire à de nombreux types de composés par énolisation et condensation avec une autre molécule de cétone et que la formation de composés O-silylés est possible par réarrangement de Brook.

C.2.3.b : Essais de piégeage des silylures par réaction sur la benzophénone

Il a donc été décidé d'utiliser une cétone non énolisable : la benzophénone. L'examen de la littérature montre que les diphenylsilylméthanolates effectuent aisément le réarrangement de Brook.^{163,166,172} Nous avons donc tenu compte de ce réarrangement dans nos interprétations de nos résultats.

Les silylures issus des réactions de coupure de l'hexaméthylidisilane **135** et du 1,1,1-triméthyl-2,2,2-triphényldisilane **173** ont été piégés par 2 équivalents molaires de benzophénone.

Après réaction pendant une nuit avec la benzophénone et hydrolyse, les mélanges réactionnels bruts ont été analysés par RMN ^1H (schéma 70). Certains composés ne sont pas stables sur gel de silice, en particulier les produits du réarrangement de Brook.

Les proportions relatives en chaque composé sont répertoriées dans le tableau 13.

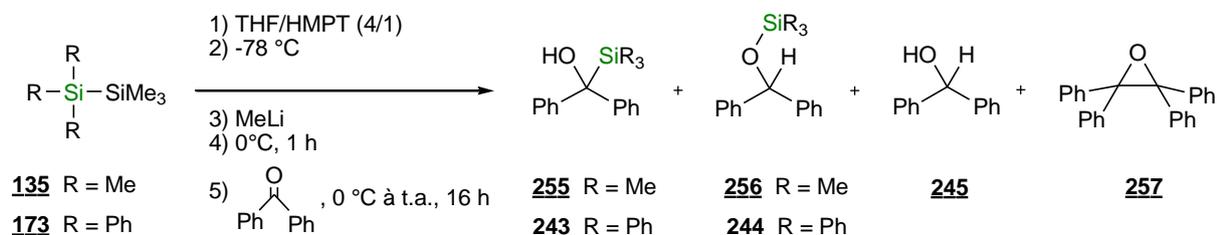


Schéma 70

Entrée	Disilane	Couleur	Conv. (%) du disilane	Proportions relatives					
				243	244	245	255	256	257
1	Me ₃ SiSiMe ₃ (135)	Orange	97	x	x	7	8	32	53
2	Ph ₃ SiSiMe ₃ (173)	Rouge	94	52	2	0.5	x	0.5	45

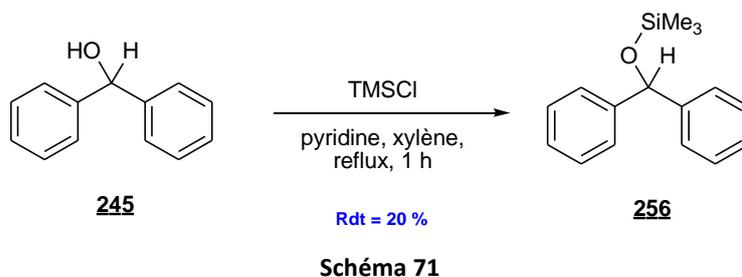
Tableau 13

Les spectres de RMN ^1H ont montré en particulier des singulets à 5.87 et 5.77 ppm dus, respectivement, au proton lié au carbone porteur d'un oxygène du benzhydrol **245** et de l'éther triméthylsilylé correspondant **256**.

Dans le spectre issu de la réaction avec le triméthyltriphényldisilane **173**, un autre petit singulet à 5.92 ppm a été attribué au diphenylméthyl triphénylsilyl éther **244**.

Les éthers silylés **244** et **256** sont vraisemblablement formés par réarrangement de Brook à partir des silylméthanolates issus de la réaction du silyllithien sur la benzophénone. Le benzhydrol **245**, quant à lui, doit se former lors de l'étape d'hydrolyse par coupure des liaisons Si-O des éthers silylés **256** et **244**.

Le composé **256**, difficilement isolable par chromatographie sur gel de silice, a été préparé en parallèle par traitement du benzhydrol **245** avec du TMSCl en présence de pyridine dans le xylène à reflux (schéma 71).



Dans le cas de l'hexaméthylidisilane **135** (entrée 1), il y a cinq fois plus de produits issus du réarrangement de Brook que de composé d'addition **255**. A partir du triméthyltriphényldisilane **173** (entrée 2), cette proportion est inversée : il y a 26 fois plus de composé d'addition directe **243** que de produit de réarrangement de Brook **244**.

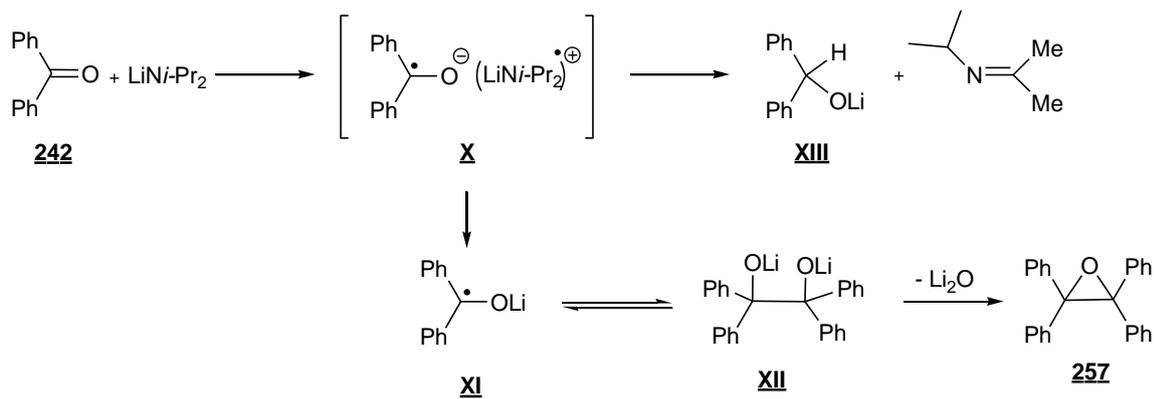
Dans le cas de la réaction avec le triméthyltriphényldisilane **173**, nous avons observé que la couleur rouge en fin de première étape était différente de la couleur vert-noir observée lors de la synthèse du triphénylsilyllithium à partir du chlorosilane correspondant (partie II.1 de ce chapitre). Cette couleur vert-noir avait été associée à la présence d'un radical anion.

Enfin, il est à noter que le composé **256** issu de la formation du triméthylsilylure a pu être observé en très faible quantité (0.5 %) lors de la réaction avec le triméthyltriphényldisilane **173**. Ainsi le ratio $(\mathbf{245} + \mathbf{256} / \mathbf{243} + \mathbf{244})$ est de 1/54. En ne tenant compte que de ces résultats, une sélectivité quasi totale de la coupure de la liaison $\sigma(\text{Si-Si})$ en faveur du triphénylsilylure pourrait être déduite.

L'oxirane **257** a été isolé par chromatographie dans ces deux réactions. Sa présence dans les produits bruts, dans une proportion de l'ordre de 50 %, nous empêche finalement de tirer toute conclusion quant à la sélectivité de la coupure du disilane non symétrique.

Ce composé n'avait pas été mentionné par Gilman lors de ses essais d'addition du triphénylsilylpotassium sur la benzophénone.¹⁶³ Mais sa structure est proche de celle du benzopinacol **246** que Gilman a pu observer avec des silyllithiens,¹⁶⁶ et rappelle celle des produits de réduction pinacolique obtenus lors du traitement de la pentan-3-one par du magnésium et du TMSCl en présence de HMPT.¹⁷³

De plus, cet oxirane a déjà été mis en évidence lors du traitement à 60 °C de la benzophénone par le diisopropylamide de lithium (LDA) dans un mélange THF/HMPT, à côté du benzhydrolé. Le mécanisme proposé par l'équipe de Ashby¹⁷⁴ est décrit dans le schéma 72.



Ce mécanisme par transfert d'électrons peut conduire à un radical-anion **X** de la benzophénone. Ce dernier peut donner un dérivé du benzhydrole par transfert d'un atome hydrogène du radical-cation, ou conduire à un composé radicalaire **XI** qui se duplique. L'oxirane **257** serait alors obtenu par une réaction de disproportionation de l'intermédiaire **XII** ainsi généré.

Dans le cas des réactions avec les silyllithiens, la formation d'un radical-anion, puis d'un composé radicalaire semble possible.

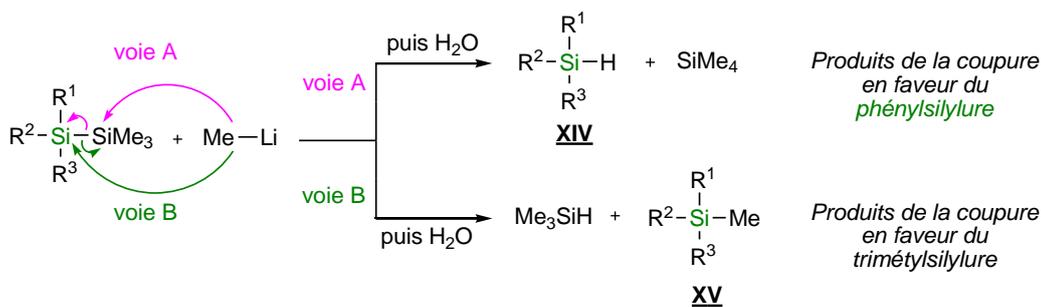
Du fait du nombre important de produits formés par les réarrangements de Brook, et leur hydrolyse, cette réaction ne peut être un moyen fiable de détermination de la sélectivité de la coupure des disilanes non symétriques. En particulier, nous ne pouvons pas savoir si le benzhydrole est issu d'un silylure.

C.2.4 : Piégeage par addition d'eau

Après l'échec des expériences précédentes, nous avons cherché à déterminer la sélectivité de la coupure des disilanes avec le méthyllithium par simple piégeage à l'eau du ou des silylures formés.

A priori, ce type de réactions doit conduire à des hydrogénosilanes. De plus, nous pouvons attendre la présence des composés résultants de l'addition du groupe méthyle sur l'un ou l'autre des atomes de silicium (schéma 73).

Le triméthylsilane et le tétraméthylsilane sont très volatils donc plus difficiles à détecter. La détermination de la proportion de l'hydrogénosilane **XIV** par rapport au méthylsilane **XV** fournirait donc une mesure de la régiosélectivité de cette coupure de disilane.



Des coupures du 1,1,1-triméthyl-2,2,2-triphényldisilane **173**, du 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane **211** et du pentaméthylphényldisilane **208** avec le méthyllithium ont été effectuées dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment. Puis, les mélanges réactionnels ont été repris avec de l'eau et, après extraction, les produits ont été isolés par chromatographie sur gel de silice. Il est à noter que la purification des hydrogénosilanes sur gel de silice a entraîné leur conversion totale ou partielle en silanols.

Une transformation semblable avait été constatée par Gilman *et al.*¹⁴² lors de l'hydrolyse du triphénylsilylure. Les rendements obtenus sont donc calculés à partir des masses de silane et du silanol correspondant (tableau 14).

Entrée	Disilane	Produits	Rdt (%)
1	Ph ₃ SiSiMe ₃ 173	Ph ₃ SiOH 260	100
2	Ph ₂ MeSiSiMe ₃ 211	Ph ₂ MeSiOH 261	92
3	PhMe ₂ SiSiMe ₃ 208	PhMe ₂ SiOH 262	82

Tableau 14

Dans tous les cas, seul le silanol correspondant à l'hydrogénosilane issu d'un phénylsilylure a été isolé (voie A).

Les produits résultants de l'attaque du MeLi sur l'atome de silicium ne portant pas de groupe phényle (voie B) n'ont pas été détectés. Les rendements en produits isolés sont ici suffisamment élevés pour que cette réaction soit considérée comme assez fiable pour déterminer la régiosélectivité de ces réactions. La coupure hétérolytique de la liaison $\sigma(\text{Si-Si})$ de ces phényldisilanes par le MeLi en présence de HMPT, est totalement sélective en faveur du phénylsilylure.

C.2.5 : Essais de détermination de la sélectivité de la coupure hétérolytique du tétraméthyl-diphényldisilane par RMN ^1H

En vue d'avoir des informations plus directes sur la formation des silylures, nous avons effectué la réaction de coupure du 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane **211** par MeLi dans un tube de RMN, en utilisant un mélange de THF- d_8 et de HMPT. L'évolution de la réaction a été suivie par RMN ^1H .

L'expérience a été réalisée dans un tube de RMN initialement purgé à l'argon dans lequel sont introduits successivement le tétraméthyl-diphényldisilane **211** (entre 14 et 17 μL afin d'avoir une concentration $\approx 0,1$ M), du HMPT (80 μL) puis le THF- d_8 (320 μL). Après agitation, le tube de RMN est plongé dans un bain acétone-carboglacé à -78 °C. Après quelques minutes, le tube de RMN est sorti du bain pour ajouter 1 équivalent d'une solution de méthyllithium (1.6 M dans le diéthyl éther), et il est placé dans la sonde de l'appareil de RMN maintenue à -78 °C. La figure 32 présente l'appareillage, construit au sein de notre institut, pour effectuer la distillation du THF- d_8 sur sodium-benzophénone.



Figure 32 : Appareillage de distillation du THF- d_8 sur Na-PhCOPh

Lorsque le montage est penché, le THF est chauffé au reflux, pendant une heure environ, en présence du radical-anion issu de la réaction de la benzophénone avec le sodium. Puis, l'appareil à distiller est remis verticalement et le THF est distillé directement dans le tube de RMN.

Afin de tenir compte des effets de solvant, un spectre RMN ^1H de chacun des réactifs et des éventuels produits a été réalisé, dans les conditions de dilution et de température de la réaction. La figure ci-dessous représente les spectres de RMN ^1H de ces références à -78 °C, ainsi que le spectre RMN ^1H du milieu réactionnel 3 minutes après l'ajout du méthyllithium (figure 33).

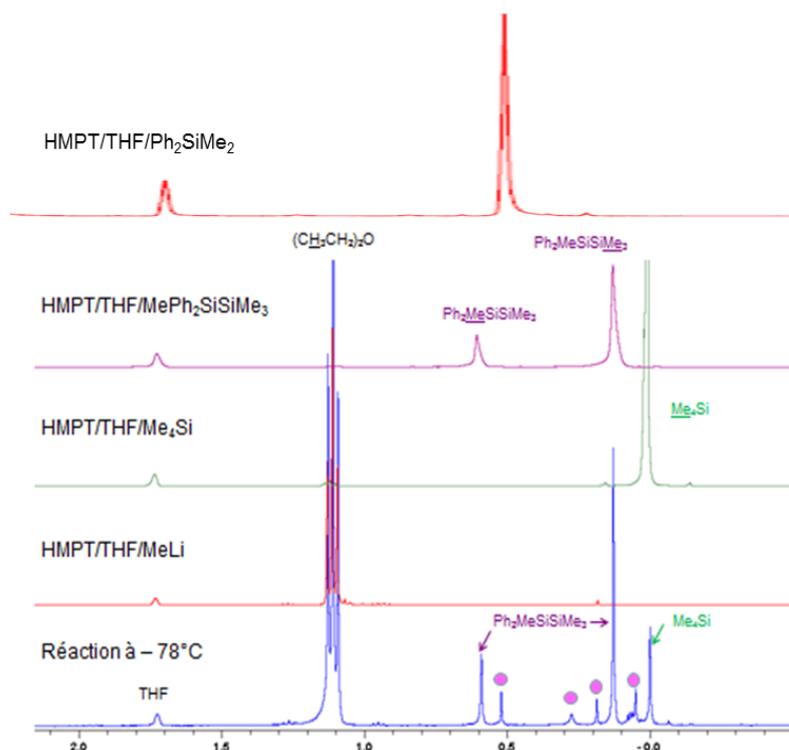


Figure 33 : Spectres RMN ^1H entre -0.5 et 2.2 ppm, à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, de chacun des réactifs, de Me_4Si , de $\text{Me}_2\text{Ph}_2\text{Si}$ et du milieu réactionnel issu de la réaction du MeLi avec le disilane **211**

En particulier, nous avons effectué des spectres du tétraméthylsilane **195** et du diméthyl-diphénylsilane **263**, qui pourraient se former par attaque de MeLi sur l'atome de silicium du groupe SiMe_3 ou du groupe SiMePh_2 du disilane **211**, respectivement. Un échantillon du silane **263** a été préparé au laboratoire.

La présence de tétraméthylsilane **195** dans le mélange réactionnel indique que la réaction de coupure du disilane **211** a commencé. Celle-ci doit être très lente ou inexistante à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Cependant la température du tube de RMN a sûrement dû s'élever au moment de l'addition de la solution de MeLi , et avant la mise en place dans la sonde de l'appareil de RMN. Toutefois, des espèces dont les signaux (repérés par des ronds roses) diffèrent de ceux des références sont apparues.

Dans la figure 34, sont rassemblées les parties des spectres présentant, entre autres, les signaux de protons aromatiques. Le spectre du mélange réactionnel présente deux signaux vers 6,6 et 6,8 ppm qui ne sont pas attribuables aux protons aromatiques du diméthyl-diphénylsilane **263**. Le fort blindage de ces signaux suggère qu'ils puissent correspondre aux protons aromatiques du méthyl-diphénylsilyllithium.

Aucune trace du composé **263** n'ayant été observée, nous pouvons conclure que la réaction conduit très sélectivement au méthyldiphénylsilyllithium

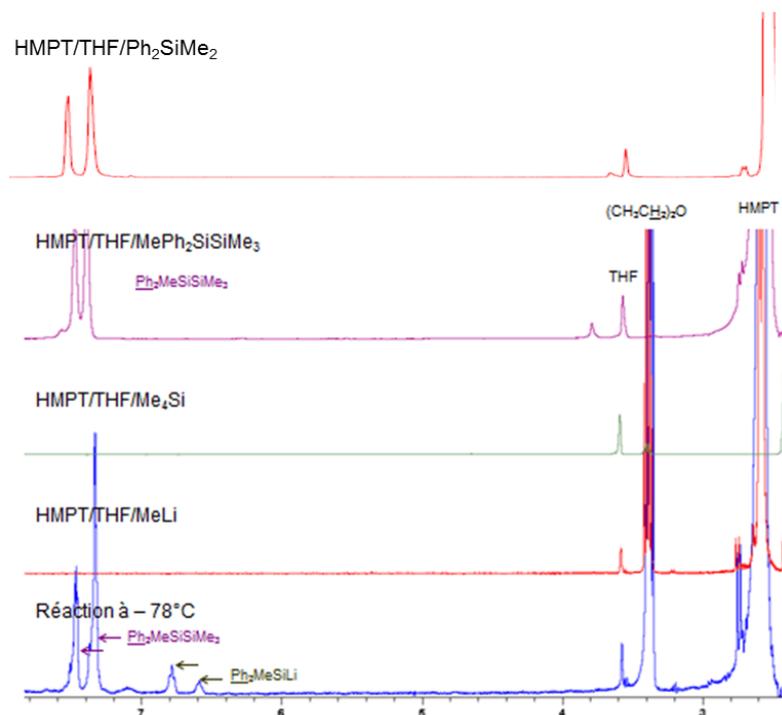


Figure 34 : Spectres RMN ^1H entre 2.4 et 7.8 ppm, à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, de chacun des réactifs, de Me_4Si , de $\text{Me}_2\text{Ph}_2\text{Si}$ et du milieu réactionnel issu de la réaction de MeLi avec le disilane **211**

Toutefois, la présence de signaux supplémentaires (repérés par des ronds roses) par rapport à ceux du composé de départ, du THF et à ceux attribués à Ph_2MeSiLi montre que d'autres espèces non identifiées sont vraisemblablement présentes. La formation d'agrégats du silyllithium semble peu probable dans un mélange contenant du HMPPT qui favorise, généralement, les monomères.¹⁷⁵

C.2.6 : Conclusion

Ainsi, la coupure hétérolytique par le méthyllithium des disilanes non symétriques présentant un ou plusieurs groupes phényles sur l'un des atomes de silicium est très sélective. Cette réaction conduirait majoritairement ou exclusivement à un phénylsilyllithien. Cette coupure hétérolytique se réaliserait donc en faveur du silylure le plus stable, qui serait stabilisé par conjugaison avec le ou les groupes phényles.

Plus récemment, Hevesi et *al.*¹⁴⁵ ont montré, dans une étude avec des disilanes non symétriques possédant un groupe phényle substitué, que des critères cinétiques entraînent en jeu lors de cette réaction de coupure. La notion de stabilité comparée des silylures n'est peut être pas suffisante pour prédire la sélectivité de la réaction.

C.3 : Addition de silylures issus de la coupure hétérolytique de disilanes sur des composés carbonylés α,β -éthyléniques

Dans notre projet de synthèse de la 10-silatestostérone, nous avons envisagé de former la liaison Si-C entre le cycle A et les cycles C&D par réaction d'addition-1,4 d'une espèce dérivée du silylure issu de la coupure du disilane **133** sur des composés carbonylés α,β -éthyléniques **132** (schéma 74).

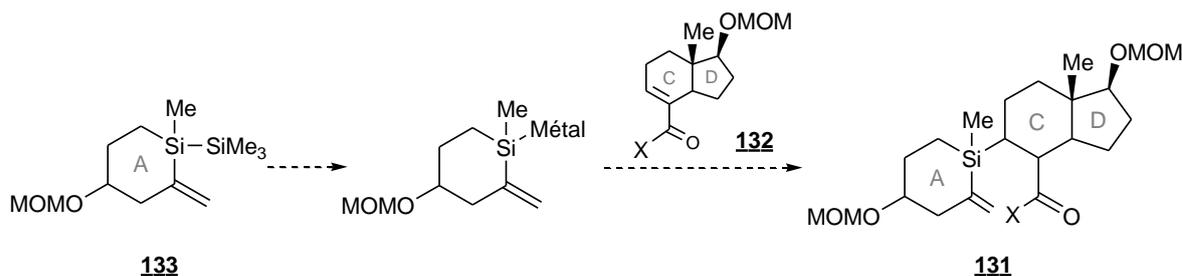


Schéma 74

Dans cette partie, nous utiliserons les disilanes synthétisés auparavant pour mettre au point les conditions permettant de former cette liaison Si-C par réaction d'addition conjuguée sur des composés carbonylés cyclohexéniques, modèles du composé bicyclique **132** (schéma 75).

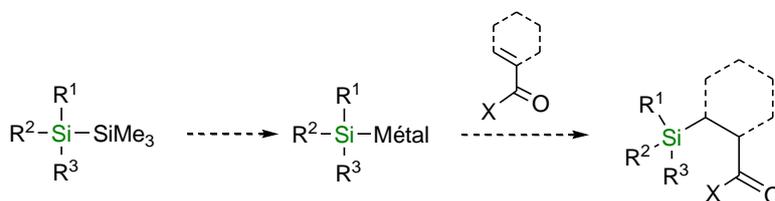


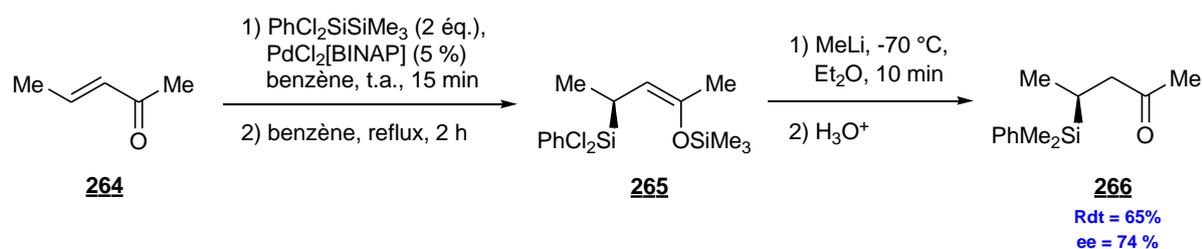
Schéma 75

Dans un premier temps, les exemples de la littérature présentant la formation de liaisons Si-C à partir de disilanes seront présentés. Puis, nous rapporterons les résultats de nos additions conjuguées.

C.3.1 : Formation d'une liaison Si-C à partir d'un disilane et d'un composé carbonylé α,β -insaturé dans la littérature

C.3.1.a : Réaction de bis-silylation pallado-catalysée d'un composé carbonylé α,β -insaturé

En 1988, l'équipe de Hayashi¹⁷⁶ a décrit la réaction de bis-silylation asymétrique de cétones α,β -insaturées catalysée par un complexe de palladium. La stéréosélectivité de la réaction est induite par un ligand BINAP (schéma 76).

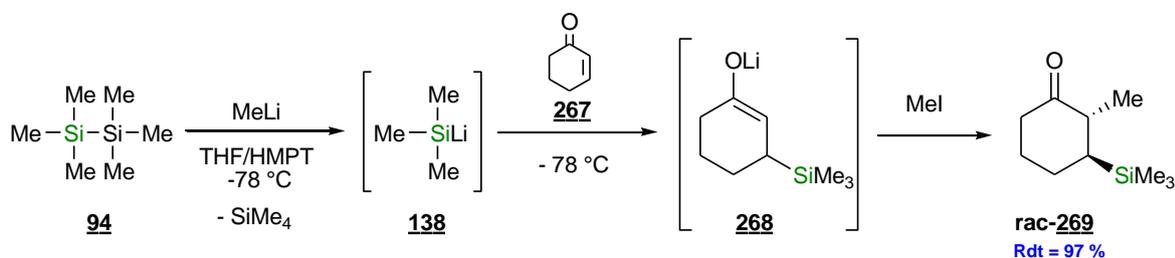


Le 1,1-dichloro-2,2,2-triméthyl-1-phényldisilane **264** réagit sur la pent-3-énone en présence de $\text{PdCl}_2[\text{BINAP}]_2$ dans le benzène à reflux pour conduire à l'éther d'énol silylé **265**. Un traitement au méthyllithium à basse température, suivi d'une hydrolyse acide, permet de générer la β -silylcétone **266** avec un rendement de 65 %. L'énantiomère (S) est majoritaire.

C.3.1.b : Réactions d'addition-1,4

C.3.1.b.i : Réaction historique

En 1976, l'équipe de Still¹¹⁹ a rapporté l'addition-1,4 du triméthylsilyllithium **138** sur la cyclohex-2-énone (schéma 77). Cet anion était issu de la coupure hétérolytique de l'hexaméthylidisilane **135** par le méthyllithium en présence de HMPT. Ce changement de régiosélectivité (addition-1,4 *versus* addition-1,2) peut être attribué à la présence du HMPT.



En effet, Still a remarqué que la proportion de HMPT présente dans le milieu réactionnel lors de l'addition de *t*-BuLi sur la cyclohexenone avait une influence directe sur la régiosélectivité de la réaction.¹⁷⁷ Cette influence du HMPT a aussi été rapportée par Bryson *et al.* lors de l'addition d'un dérivé lithié issu d'un alkyl phényl thioéther sur des cyclohex-2-énones.¹⁷⁸

Cohen *et al.*¹⁷⁹ ont mis en avant que la présence de THF à place du diéthyléther entraînait un changement des paires d'ions en contact vers des paires d'ions séparées pour expliquer l'augmentation de l'addition-1,4 par rapport à l'addition-1,2 (figure 35). Plus récemment, une étude

a montré qu'en présence de HMPT les ions Li^+ sont complexés par ce dernier. Ceci favorise l'addition-1,4 vis-à-vis de l'addition-1,2.¹⁸⁰

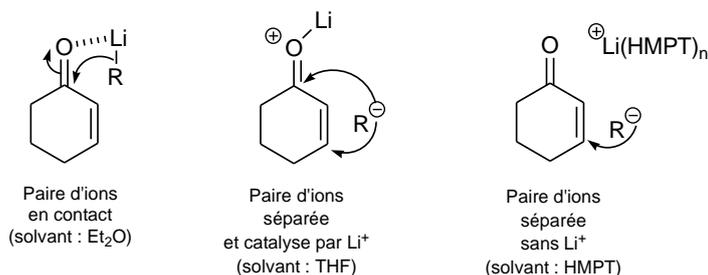


Figure 35 : Evolution du comportement des paires d'ions en fonction du solvant

Ceci pourrait expliquer pourquoi dans la réaction décrite par l'équipe de Still, aucun composé d'addition-1,2 n'ait été détecté.

L'addition de l'iodure de méthyle entraîne la formation du composé **269** où le groupe méthyle et le groupe triméthylsilyl sont en configuration relative *trans*. Des analyses RMN complémentaire ont permis de conclure que, sur les composés cycliques, l'attaque du silylure se faisait préférentiellement par une approche axiale.

Cette réaction a, par la suite, été exploitée dans des synthèses de composés polycycliques pour protéger les doubles liaisons C=C.^{181,182}

C.3.1.b.ii : Réaction en présence de HMPT et de sels de cuivre(I)

Lee et Corey¹⁶⁹ ont décrit, en 2001, l'addition-1,4 du (2-méthoxyphényl)diméthylsilyllithien **271** sur la cyclohexenone **267** via le silylcyanocuprate **272** (schéma 78).

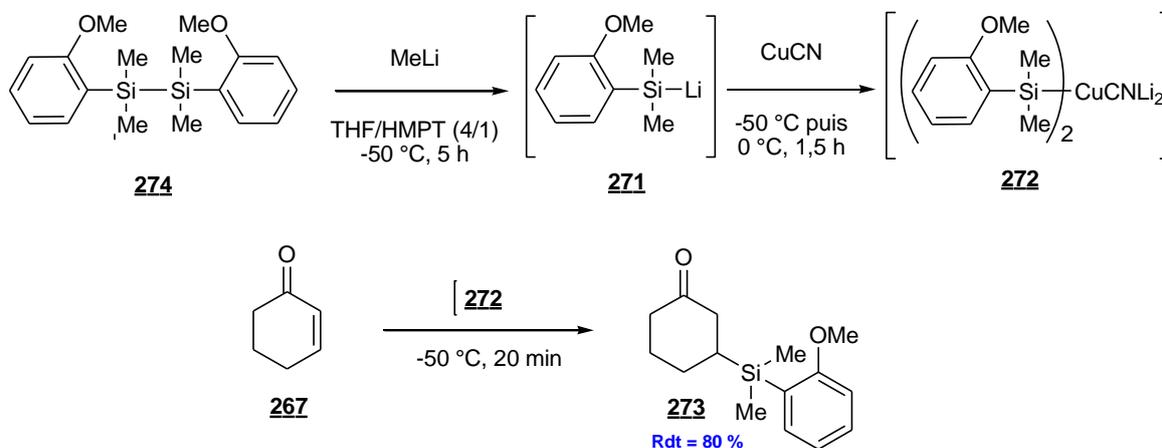


Schéma 78

La synthèse du silylure a été effectuée par réaction du méthyllithium sur le 1,2-di(2-méthoxyphényl)-1,1,2,2-tétraméthylsilane **272** dans un mélange HMPT/THF à -50 °C. La réaction d'addition-1,4 conduit au composé **273** avec un rendement de 80 %.

Il est à noter que le réactif issu de la réaction du triméthylsilylure avec CuCN a été utilisé par Pedro et *al.*¹⁸³ pour effectuer des silylations par addition-1,4 sur des énonés lors de la synthèse de molécules polycycliques.

C.3.2 : Réactions sur la cyclohex-2-énone

La cyclohex-2-énone étant le substrat le plus utilisé actuellement pour les additions-1,4 de silylures,^{184,185,186,187} nous avons décidé dans un premier temps de nous intéresser à ce substrat dans notre projet de formation d'une liaison Si-C.

Dans les conditions rapportées par l'équipe de Still,¹¹⁹ c'est-à-dire en présence de HMPT mais sans addition d'un dérivé du cuivre, nos premiers essais de réaction sur la cyclohexénone n'ont pas conduit aux produits d'addition-1,4 désirés. En revanche, cette addition conjuguée a pu être effectuée en présence de sels cuivreux.

Ainsi, dans un premier temps, nous avons cherché à déterminer la quantité et la nature du dérivé de cuivre(I) à introduire dans le milieu réactionnel (schéma 79).

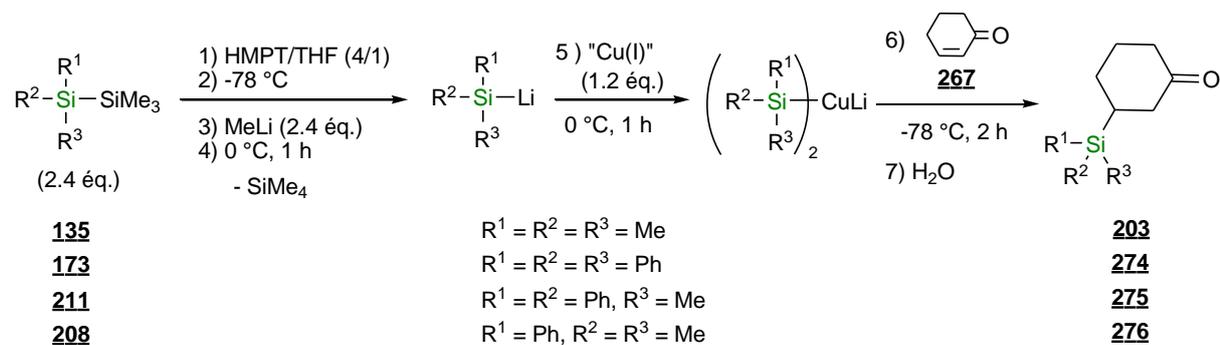


Schéma 79

Les disilanes non symétriques synthétisés au laboratoire sont traités par du méthyllithium en léger défaut. Après coupure hétérolytique, l'espèce de cuivre(I) est introduite dans le milieu réactionnel pour permettre la formation d'un silylcuprate. C'est sur ce dernier qu'est additionné à -78 °C la cyclohex-2-énone **267**. Après hydrolyse et extraction, le produit brut est analysé par RMN ¹H et les β-silylcyclohexanones sont isolées aisément par chromatographie sur gel de silice.

Dans nos expériences, nous avons considéré que l'étape de coupure des disilanes était totale et nous avons mis en réaction 2,4 équivalents de silylure.

Les résultats de l'addition des groupes triméthylsilyle, triphénylsilyle, méthyldiphénysilyle et diméthylphénylsilyle sur la cyclohexénone **267** en fonction des proportions et de la nature du dérivé du cuivre sont rassemblés dans le tableau 15.

Entrée	Disilane (2.4 éq.)	Produits	CuBr.SMe ₂		CuCN	
			0.1 éq.	1.2 éq.	0.1 éq.	1.2 éq.
1	Me ₃ SiSiMe ₃	135 203	52 %	88 %	29 %	83 %
2	Ph ₃ SiSiMe ₃	173 274	x	98 %	x	80 %
3	MePh ₂ SiSiMe ₃	211 275	x	84 %	x	x
4	Me ₂ PhSiSiMe ₃	208 276	x	95 %	x	x

Tableau 15 : Rendements en β -silylcyclohexanones

Les composés carbonylés β -silylés **203** et **274-276** ont été obtenus avec des rendements allant de 84 % à 98 % en utilisant 1.2 équivalents de CuBr.SMe₂ et 2.4 équivalents de silylure.

En utilisant CuCN à la place de CuBr.SMe₂, toutes les autres conditions étant similaires, nous avons noté une baisse de rendement que ce soit avec Me₃SiLi ou Ph₃SiLi.

L'utilisation de 10 % molaire de CuBr.SMe₂ et de CuCN pour effectuer l'addition du Me₃SiLi (entrée 1) a conduit à des baisses importantes de rendement par rapport aux réactions effectuées avec des quantités stœchiométriques de dérivés du cuivre. Il est cependant à noter que les rendements en 3-triméthylsilylcyclohexanone **203** sont très supérieurs à la proportion de dérivés de cuivre utilisé (52 % avec 10 % de CuBr.SMe₂, 29 % avec 10 % de CuCN).

Par analogie avec des organocuprates classiques, il est vraisemblable que l'utilisation de 2 moles de silylure par rapport à 1 mole de dérivés du cuivre conduira à la formation d'un disilylcuprolithien par transmétallation (schéma 80) :

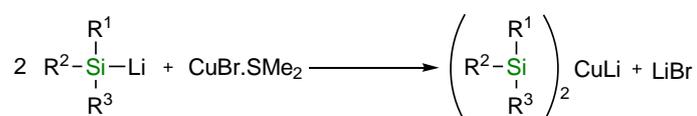


Schéma 80

C.3.3 : Addition de silyllithiens sur le cyclohexèncarboxaldéhyde

Notre objectif étant d'introduire un silane « fonctionnalisé » par addition-1,4 sur un composé cyclohexénique, nous avons envisagé de tester l'addition de groupe phénylsilyles sur le cyclohexène-1-carboxaldéhyde (schéma 81). Toutefois, si les articles rapportant l'addition d'un silylure ou d'un silylcuprate sur la cyclohex-2-énone sont assez nombreux, les exemples d'addition de silylures sur d'autres composés carbonyles α,β -éthyléniques sont assez réduits.

Dès les premières expériences dans les conditions décrites précédemment, il est apparu que la purification du 2-silylcyclohexane-1-carboxaldéhyde ainsi obtenu était rendu difficile par son instabilité sur gel de silice et par la présence de composés silylés.

Deux voies d'amélioration ont alors été suivies, d'une part en utilisant des dérivés de type $R^1R^2R^3Si-Cu$ et d'autre part en piégeant au préalable les énolates issus de l'addition-1,4 par réaction avec du TMSCl.

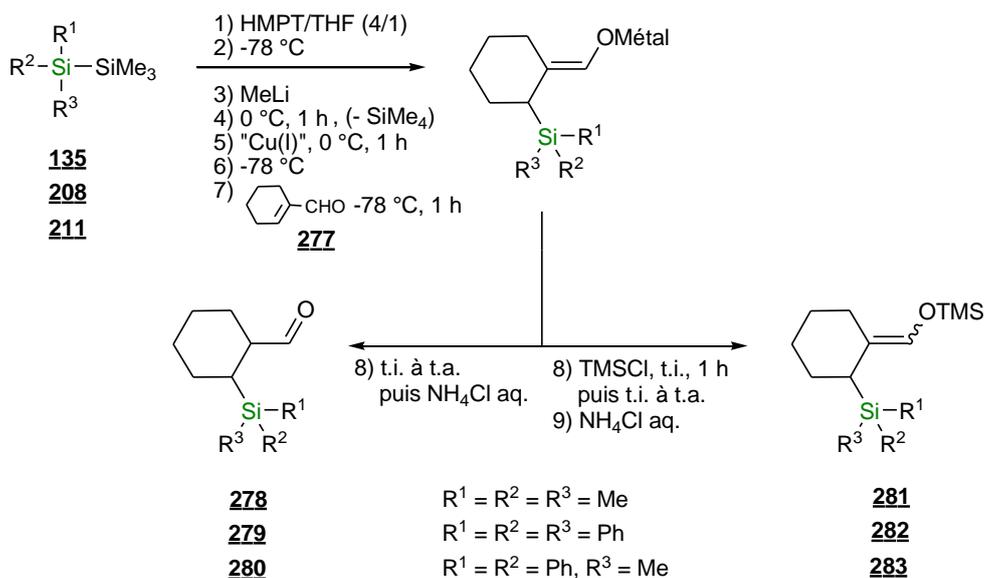


Schéma 81

Tous les résultats de l'addition des groupes triméthylsilyle, triphénylsilyle et méthyldiphénylsilyle sur le cyclohexanecarboxaldéhyde **277** sont rassemblés dans le tableau 16.

L'optimisation des conditions de cette réaction a été effectuée principalement en utilisant MePh_2SiLi , issu de la coupure du 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane **211**.

	Disilanes Me ₃ Si-R			Cu (I) éq.	t.i. (°C)	temps (t.i à t.a.)	TMSCl	Conv. (%) de 279	E/Z	Produits					
	N°	R	éq.							N°	Rdt(%)				
1	211	MePh ₂ Si	1.2	CuBr	1.2	-78	4 h	non	-	-	-				
2	211	MePh ₂ Si	1.2	CuBr	1.2	-78	16 h	non	-	-	-				
3	211	MePh ₂ Si	1.2	CuBr	1.2	-78	4 h	oui	33	10/90	283	17			
4				CuBr	1.2	-78	16 h	oui	50	8/92	n.d				
5				CuBr	1.2	-40	4 h	oui	-	-	-				
6				CuI	1.2	-78	4 h	non	-	-	-				
7				CuI	1.2	-78	4 h	oui	24	17/83	n.d.				
8				CuCN	1.2	-78	4 h	oui	50	100/0	n.d.				
9				211	MePh ₂ Si	2.4	CuBr	1.2	-78	4 h	oui	100	44/56	283	27
10				135	Me ₃ Si	2.4	CuBr	1.2	-78	4 h	oui	100	16/84	281	99
11	208	Ph ₃ Si	2.4	CuBr	1.2	-78	4 h	oui	17	66/34	282	n.d.			

Tableau 16

C.3.3.a : Réactions sur le 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane

Influence du TMSCl

En général, après coupure du disilane par traitement avec du MeLi pendant 1 heure à 0 °C, un dérivé du cuivre a été ajouté. Après 1 h à 0 °C, le mélange réactionnel a été amené à -78 °C puis le cyclohexènegarboxaldéhyde **277** a été ajouté et nous avons laissé revenir à température ambiante. En utilisant 1,2 équivalents de MePh₂SiLi et 1,2 équivalents de CuBr.SMe₂, l'aldéhyde de départ a été récupéré pratiquement inchangé après hydrolyse du mélange réactionnel (entrée 1). En maintenant le milieu réactionnel 12 heures de plus à température ambiante (entrée 2), nous n'avons pas détecté l'aldéhyde **280** attendu.

Un effet très bénéfique du TMSCl a été observé pour cette réaction. En effet, après addition de ClSiMe₃ à -78 °C dans le milieu réactionnel après retour à température ambiante en 4 heures et

hydrolyse, un mélange des éthers d'énols silylés **283** (*E* et *Z*) et de l'aldéhyde de départ **277** a été obtenu. Une conversion de 33 % de l'aldéhyde de départ **277** est alors mesurée (entrée 3). Dans ces conditions, le maintien à température ambiante pendant 12 heures supplémentaires avant l'hydrolyse a conduit à une petite augmentation de la conversion (50 %, entrée 4).

Il est à noter que des expériences ont été effectuées avec MePh_2SiCu en ajoutant le chlorotriméthylsilane à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ avant le cyclohexanecarboxaldéhyde comme proposé par Corey.¹⁸⁸ Dans ces conditions, aucun composé résultant de l'addition-1,4 n'a été détecté.

Un essai en amenant le mélange réactionnel à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ avant l'addition de TMSCl a montré que l'addition-1,4 ne se faisait pas. Ceci laisse supposer que l'addition-1,4 s'effectue à une température supérieure à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ le composé silylcuprate doit réagir avec TMSCl dès $-40\text{ }^\circ\text{C}$.

Nature du dérivé du cuivre

Des essais de réaction avec le complexe $\text{CuI}.0,75(\text{SMe}_2)$ ont conduit à des résultats similaires à ceux obtenus avec $\text{CuBr}. \text{Me}_2\text{S}$. En effet, la formation de composés résultant d'une addition-1,4 n'a pas été notée en absence de TMSCl (entrée 6). Et en présence de TMSCl , la réaction a lieu (entrée 7), mais avec une conversion moindre que lors de la réaction avec $\text{CuBr}. \text{Me}_2\text{S}$ (24 % *versus* 33 %). Ces résultats avec $\text{CuI}.0,75(\text{SMe}_2)$ sont décevants compte-tenu du fait que Bergdahl et Dambacher¹⁸⁹ avaient décrit la préparation du 3-(diméthylphénylsilyl)butanal (en absence de HMPT) avec un rendement de 82 % par réaction de $\text{PhMe}_2\text{SiCu}. \text{LiI}$, issu de la réaction de LiSiMe_2Ph avec le complexe $\text{CuI}.075(\text{SMe}_2)$.

Avec CuCN , en présence de TMSCl , la réaction d'addition-1,4 s'est également effectuée avec un rendement similaire à celui avec $\text{CuBr}. \text{SMe}_2$. Une différence réside toutefois dans la sélectivité de la réaction, en faveur de l'éther d'énol silylé *E* avec CuCN (entrée 8).

Stœchiométrie du complexe de cuivre

Afin d'améliorer le taux de conversion de l'aldéhyde de départ, nous avons effectué l'addition-1,4 en utilisant 1.2 équivalents du disilylcuprate. Comme précédemment, l'hydrolyse du mélange réactionnel a été effectuée à température ambiante, après addition de TMSCl à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Dans ces conditions, une conversion totale de l'aldéhyde a été notée (entrée 9). Cependant, la purification des éthers d'énols silylés ainsi obtenu s'est avérée délicate et ils n'ont été isolés qu'avec un rendement de 27 % (entrée 9). Ceci est dû à la présence de divers sous-produits issus du silylcuprolithien qui ont des R_f voisins de ceux des éthers d'énols silylés.

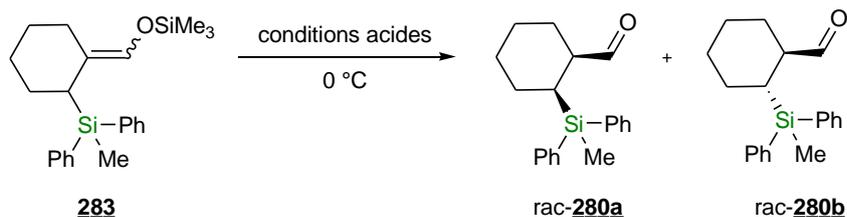
C.3.3.b : Réactions sur d'autres disilanes

La réaction d'addition du groupe triméthylsilyle, issu de la coupure de l'hexaméthylidisilane **135**, a été effectuée en utilisant les meilleures conditions précédemment décrites (utilisation d'un disilylcuprolithien, addition de TMSCl au milieu réactionnel, cf. entrée 9). La conversion totale de l'aldéhyde **277** a été notée sans sous-produit issus du disilylcuprate. Une simple filtration rapide sur gel de silice a permis d'isoler quantitativement les éthers d'énol silylés **281** ainsi formés (entrée 10).

Un essai d'addition du groupe triphénylsilyle, réalisé dans ces mêmes conditions, a été effectué mais la conversion de l'aldéhyde de départ s'est avérée très incomplète (17 %, entrée 11).

C.3.3.c : Essais d'hydrolyse de l'éther d'énol silylique **283**

L'hydrolyse du mélange des deux isomères (*E* et *Z*) de l'éther d'énol silylique **283**, issu de la réaction du méthylidiphénylsilyllithium sur le cyclohexènedicarboxaldéhyde a été tentée à une température de 0 °C (schéma 82, tableau 17).



Entrée	Acide	Solvant	Durée	Conv. (%)	nouveaux signaux en RMN ¹ H (proportion)		
					9.48 ppm	9.69 ppm	9.72 ppm
1	APTS	THF	30 min	16	0	78	22
2	APTS	THF/H ₂ O (1/1)	10 min	36	75	18	7
3	APTS	THF/H ₂ O (1/1)	1 h	85	68	24	8

Tableau 17

En présence d'acide *p*-toluènesulfonique, le spectre RMN ¹H du brut réactionnel a montré la présence de deux ou de trois nouveaux singulets à 9.48 ppm, 9.69 ppm et 9.72 ppm. Les dérivés aldéhydiques n'ayant pas été isolés, il est difficile de conclure si deux des trois signaux correspondent aux produits *cis* et *trans* attendus. La présence d'un troisième signal suggère déjà que des réactions subséquentes ont eu lieu assez rapidement.

C.3.3.d : Conclusion

Ainsi, les réactions menées avec le cyclohexèncarboxaldéhyde se sont avérées peu satisfaisantes, principalement du fait de l'instabilité des produits. Nous nous sommes donc tournés par la suite vers un substrat qui nous paraissait devoir conduire à des produits plus stables, comme le cyclohexène-1-carboxylate de méthyle.

C.3.4 : Réaction de silyllithiens en présence de dérivés du cuivre sur le cyclohexène-1-carboxylate de méthyle

Tout comme pour le cyclohexèncarboxaldéhyde **277**, les conditions opératoires utilisées pour la cyclohexénone **267** ont été mises en œuvre avec le cyclohexène-1-carboxylate de méthyle **284** (schéma 83).

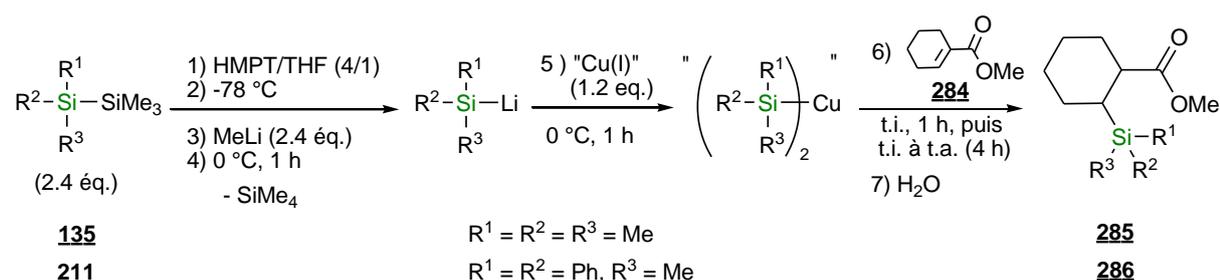


Schéma 83

Le cyclohexène-1-carboxylate de méthyle **284** a été ajouté à basse température (t.i.) à des solutions de silylcuprolithiens issus de l'action du CuBr.SMe₂ (1.2 équivalents) avec des silyllithiens, obtenus par coupure de disilanes par du méthyllithium (2.4 équivalents).

Après retour à température ambiante en 4 heures et hydrolyse du mélange réactionnel, les produits ont été isolés par chromatographie sur gel de silice. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 18.

Entrée	Disilane	N°	t.i.	TMSCI	Conv. (%) de l'ester	Produit	
						N°	Rdt (%)
1	Me ₃ SiSiMe ₃	135	-78 °C	non	92	285	54
2	MePh ₂ SiSiMe ₃	211	-78 °C	non	21	286	-
3	MePh ₂ SiSiMe ₃	211	-40 °C	non	100	286	56
4	MePh ₂ SiSiMe ₃	211	-40 °C	oui	0	286	0

Tableau 18

Avec le cuprate issu de l'hexaméthylidisilane **135** via le triméthylsilyllithien (entrée 1), l'addition de l'ester a été effectuée à -78 °C et après 1 heure de réaction à cette température puis retour à température ambiante, l'ester β-triméthylsilylé **285** a été isolé avec un rendement de 54 %.

Avec le méthylidiphénylsilyllithium, issu du 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane **211**, la conversion de l'ester **284** s'est avérée totale (entrée 3) en effectuant l'addition de l'ester à -40 °C, alors qu'en l'introduisant à -78 °C la conversion n'a été que de 21 % (entrée 2).

Dans un dernier essai avec le di(méthylidiphényl)silylcuprate (entrée 4), nous avons ajouté du TMSCI à -40 °C juste avant l'ajout de l'ester. Une conversion nulle a été observée ainsi que des sous-produits issus du silylcuprolithien.

Des expériences ont été menées à partir du 1,1,1-triméthyl-2,2,2-triphényldisilane **173** et du pentaméthylphényldisilane **208** dans les conditions mises au point avec le tétraméthylidiphényldisilane **211** (entrée 3). Lors de ces essais, les esters β-silylés n'ont pas été détectés. A ce même moment, nous n'avons pas été capables de reproduire aussi les résultats de l'entrée 3.

Quelques commentaires sur le manque de reproductibilité de ces expériences

Lors de cette étude, des problèmes de reproductibilité des expériences initialement réalisées avec de bons rendements sont apparus. La conversion du cyclohexène-1-carboxylate de méthyle **284** devenait nulle. Ce phénomène peut être attribué :

- aux lots de méthyllithium utilisés. En effet, il a été remarqué que la reproductibilité des expériences était meilleure avec un méthyllithium ouvert moins d'un mois auparavant et conservé sur la pailasse (et non au réfrigérateur), bien que la concentration de la solution estimée par dosage avec de l'acide diphénylacétique soit à peu près constante.

- à une pollution de la verrerie. En effet, nous avons noté tardivement que l'utilisation d'une verrerie neuve permettait de reproduire correctement une réaction qui, lors d'essais antérieurs, se déroulait avec de très mauvais taux de conversion. Ce manque de reproductibilité pourrait être attribué à la présence d'ions cuivriques implantés dans le verre. En effet, à la fin de la réaction, une solution aqueuse de NH_4Cl est ajoutée au milieu réactionnel et l'ensemble est agité pendant 16 heures à l'air. Cela permet l'oxydation d'espèces présentant du Cu^+ en Cu^{2+} . En l'absence de cette étape d'oxydation, il a été noté qu'après extraction et concentration, le produit brut changeait de couleur et continuait à évoluer, rendant difficile ou impossible la séparation des composés désirés. Avant que le matériel ne soit utilisé pour une autre expérience, il est lavé en présence d'un détergent en utilisant un goupillon puis rincé avec de l'eau du robinet. L'eau résiduelle est enlevée avec de l'acétone et le matériel est séché à l'étuve.

Deux expériences tests, utilisant le même lot de méthyllithium, ont été réalisées en parallèle. Dans le premier cas, un ballon neuf dans lequel une solution de CuSO_4 a été laissée pendant une heure, avant qu'il ne soit lavé, rincé et séché comme décrit précédemment a été utilisé. Dans le second cas, un ballon dans lequel une réaction d'addition-1,4 avait déjà été tentée sans succès a été employé après y avoir laissé pendant une heure une solution aqueuse d'EDTA avant qu'il ne soit lavé, rincé et séché.

Alors que l'addition du cuprolithien issu de MePh_2SiLi a conduit à une conversion de 5 % seulement avec le ballon préalablement traité avec le sulfate de cuivre, c'est une conversion de d'environ 90 % qui a été obtenue avec le ballon traité à l'EDTA.

C.3.5 : Conclusion

En conclusion, cette étude nous donne le sentiment que la réaction d'addition-1,4 de disilylcuprates, contrairement aux dialkylcuprates, est très sensible. Si dans le cas de la cyclohexénone **267** les rendements se sont avérés bons, avec le cyclohexèncarboxaldéhyde **277** la formation systématique de sous-produits du silylcuprolithien ainsi que l'instabilité sur gel de silice des aldéhydes β -silylés rendent difficile la mise en œuvre de cette réaction. L'utilisation du cyclohexèncarboxylate de méthyle, même s'il n'ôte pas le problème des sous-produits du silylcuprolithien, permet d'obtenir des composés stables sur gel de silice.

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la chimie des disilanes non symétriques. Les objectifs étaient multiples :

- 1) développer une approche de synthèse donnant accès à des disilanes non symétriques et pouvant présenter des groupes originaux. Après une étude bibliographique, la réaction de déphénylation chlorative a été choisie pour accéder au 2,2-dichloro-1,1,1,2-tétraméthylsilane **224** qui a, par la suite, été fonctionnalisé avec des réactifs de Grignard.
- 2) étudier la sélectivité de la coupure de la liaison Si-Si de ces disilanes en présence de méthyllithium. Le ou les silylures issus de cette réaction ont alors été piégés dans des réactions de substitution nucléophile, par de l'eau et lors d'additions-1,2. En particulier, les essais de piégeage à l'eau des silylures issus de disilanes, portant un ou plusieurs groupes phényles sur un des atomes de silicium, ont montré la formation très sélective ou exclusive de phénylsilylures. Ceci a été confirmé par des expériences RMN ^1H destinées à détecter l'anion engendré.
- 3) former une liaison Si-C par addition-1,4 d'un silylure sur des composés carbonylés α,β -insaturés. Les meilleurs résultats ont été obtenus par addition de disilylcuprates sur la cyclohexénone **267**. Les β -silylcyclohexanones ainsi isolées ont confirmé la haute sélectivité de la coupure de la liaison Si-Si des disilanes non symétriques de départ par le méthyllithium. Quand le cyclohexène-1-carboxaldéhyde **277** est employé, il est nécessaire de piéger les énolates avec du TMSCl pour isoler les produits d'addition-1,4 qui se sont avérés assez instables. Avec le cyclohexèneg-carboxylate de méthyle **284**, modèle du composé carbonylé α,β -éthylénique bicyclique que nous envisageons d'utiliser pour accéder à la 10-silatestostérone **99**, nous avons pu isoler quelques esters β -silylés avec des rendements satisfaisants.

CHAPITRE III :

VERS LA SYNTHÈSE DE LA

10-SILATESTOSTERONE

But du travail

Nous avons envisagé de préparer la 10-silatestostérone **99** par addition-1,4 d'un silylanion issu de la coupure hétérolytique du disilane non symétrique cyclique **133** possédant un atome de silicium dans le cycle, sur un composé carbonylé bicyclique α,β -insaturé **131** (schéma 84).

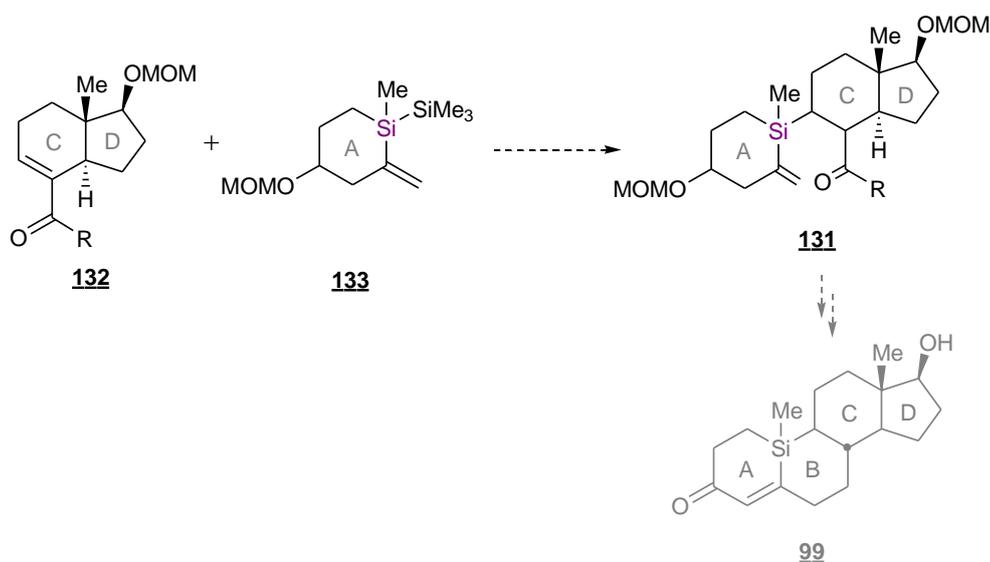


Schéma 84 : Aperçu des précurseurs de la formation de la liaison Si-C entre les cycles A et C&D de la 10-silatestostérone

Dans ce chapitre, seront présentées les différentes approches envisagées pour accéder au disilane **133** et au composé bicyclique **132**, précurseurs de la réaction de formation de la liaison Si-C entre les cycles A et C de la 10-silatestostérone **99**.

Tout d'abord, les premiers essais de synthèse du disilane **133** à partir du trichlorométhylsilane et du triméthoxyméthylsilane seront décrits. Puis, la synthèse de ce même disilane **133** à partir du 1,1-dichloro-1,2,2,2-tétraméthylsilane par fonctionnalisation par substitution nucléophile sera présentée.

Enfin, la préparation énantiosélective du composé bicyclique **132** par annélation de Robinson puis carboxylation sera développée.

A : Synthèse du disilane cyclique précurseur du cycle A de la 10-silatestostérone

A.1 : Présentation des différentes stratégies de synthèse

Au cours de cette thèse, nous nous sommes appuyés sur les savoir-faire acquis au laboratoire. Ainsi, il a été prévu de fermer le cycle A par réaction ène (schéma 85) à partir de l'isopropényldisilane **134** portant une chaîne 3-oxopropyle ; réaction dont les conditions opératoires avaient été optimisées lors d'une thèse précédente sur un substrat similaire mais possédant un seul atome de silicium (au niveau du cycle A). L'oxydation de l'alcool **287** est la voie choisie pour accéder à l'aldéhyde **134**.

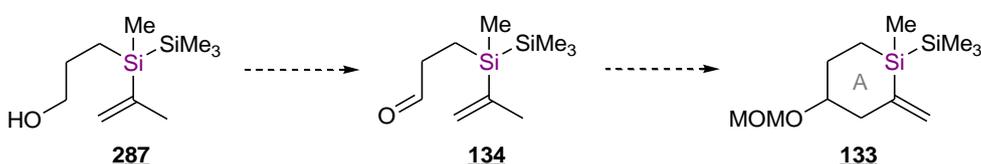


Schéma 85 : Séquence réactionnelle proposée pour accéder au cycle A

Quatre voies d'accès à cet alcool **287** ont été testées. Les deux premières approches sont des stratégies autour d'un atome de silicium central et font appel au trichlorométhylsilane (voie A, schéma 86) ou au triméthoxyméthylsilane (voie B, schéma 86). Des substitutions nucléophiles par différents organométalliques permettent d'introduire les chaînes carbonées correctement fonctionnalisées. Puis, la formation de la liaison Si-Si a été envisagée par réaction avec le triméthylsilyllithium.

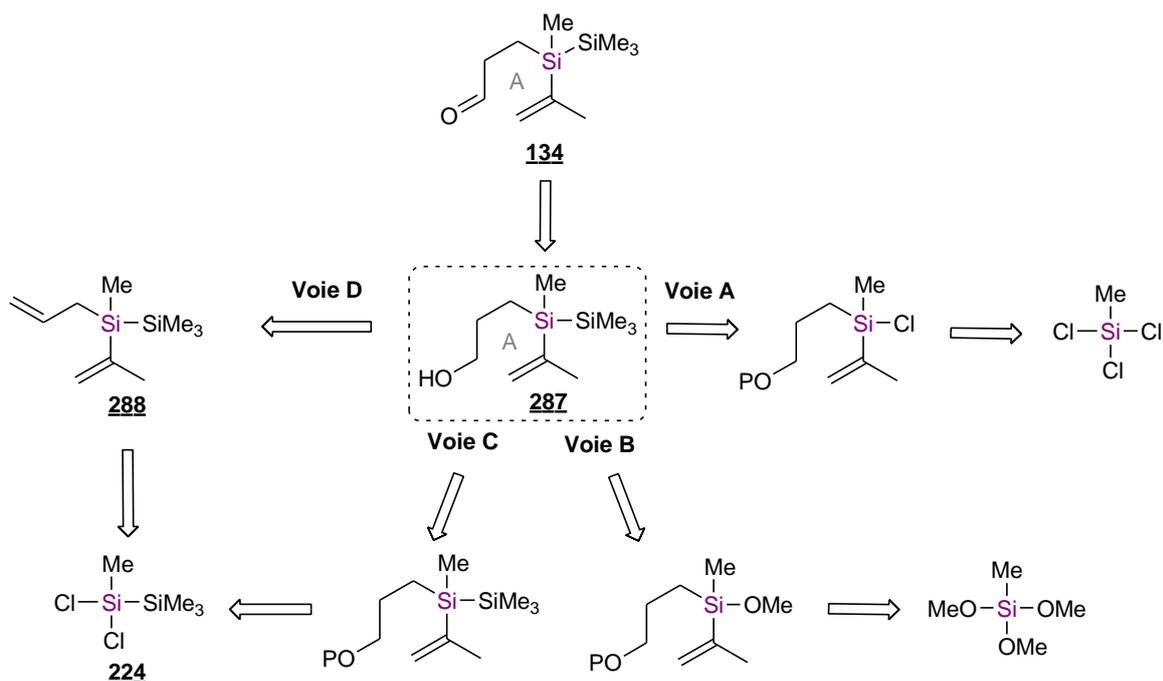


Schéma 86 : Différentes approches de synthèse de l'aldéhyde **134**

Dans les deux approches suivantes, les synthèses ont été envisagées en effectuant également des substitutions nucléophiles avec des réactifs de Grignard à partir du 1,1-dichloro-1,2,2,2-tétraméthylsilane **224** présentant déjà la liaison Si-Si (schéma 86).

Ces deux stratégies diffèrent par les approches choisies pour introduire la chaîne 3-hydroxypropyle : soit en utilisant un réactif de Grignard dérivé du 3-bromopropanol (voie C), soit en utilisant le bromure d'allylmagnésium (voie D). Dans cette dernière voie, une hydroboration suivie d'une oxydation servira à introduire le groupe hydroxyle.

Après oxydation de l'alcool **287** ainsi obtenu, le composé **184** a été engagé dans une réaction éne au cours de laquelle un produit secondaire issu d'un réarrangement a été obtenu. Différentes modifications des conditions expérimentales ont permis d'obtenir exclusivement le produit désiré **133** après réaction éne puis protection de la fonction alcool.

A.2 : Synthèses autour d'un atome de silicium central (voies A et B)

Afin d'introduire la chaîne 3-hydroxypropyle, il a été décidé d'utiliser le réactif de Grignard issu du bromure de 3-(*p*-méthoxybenzyloxy)propyle. En effet, l'utilisation de groupes protecteurs de la fonction alcool de type triméthylsilyle ou *tert*-butyldiphénylsilyle a été écartée car les conditions de coupure de la liaison Si-O ainsi formée pourraient entraîner la coupure de la liaison Si-Si (en particulier en présence d'ions fluorures).

L'introduction d'un groupe protecteur de type benzyle a aussi été envisagée mais les conditions de déprotection ne sont cependant pas compatibles avec la présence de la double liaison C=C du groupe isopropényle. Le groupe *p*-méthoxybenzyle présente l'avantage de pouvoir être aisément ôté par des réactions d'oxydation n'affectant ni la double liaison C=C, ni la liaison Si-Si.

Le bromure de 3-(*p*-méthoxybenzyloxy)propyle **292** a été préparé en deux étapes à partir de l'alcool *p*-méthoxybenzylique commercial **289** et du 3-bromopropanol **291** (schéma 87).¹⁹⁰ La réaction de l'alcoolate de sodium issu de l'alcool *p*-méthoxybenzylique avec le trichloroacétonitrile a conduit, après protonation, au trichloroacétimide **290**. La réaction du 3-bromopropanol **291** avec cet acétimide en présence de l'acide camphresulfonique a entraîné la formation du bromure **292** correspondant, qui est isolé après distillation avec un rendement global de 84 %.

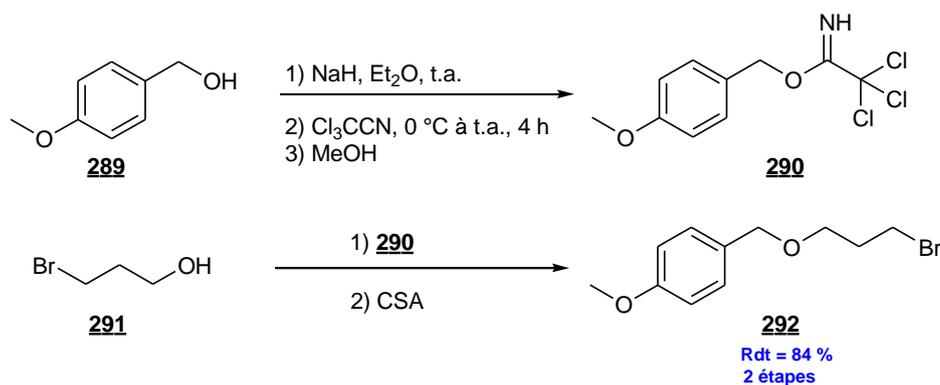


Schéma 87

La réaction du bromure de 3-(*p*-méthoxybenzyloxy)propyle **292** avec du magnésium préalablement activé par le 1,2-dibromoéthane dans le THF a conduit à l'organomagnésien correspondant avec des rendements variant entre 80 % et 99 %. Ce dernier est mis alors en réaction avec des chlorosilanes ou des méthoxysilanes.

A.2.1 : Essai de synthèse à partir du trichlorométhylsilane (voie A)

Dans un premier temps, il a été envisagé de travailler à partir du trichlorométhylsilane **293** commercial et de réaliser des substitutions nucléophiles successives des deux atomes de chlore par le groupe isopropényle puis par le groupe 3-(*p*-méthoxybenzyloxy)propyle.

Une solution de bromure d'isopropényle magnésium dosée à 0.8 M dans le THF a été préparée au laboratoire par réaction du bromure d'isopropényle avec du magnésium dans le THF. Cette dernière a été ajoutée, à hauteur de 1 équivalent, au goutte à goutte sur une solution de trichlorométhylsilane **293** dans le THF à 0 °C (schéma 88).

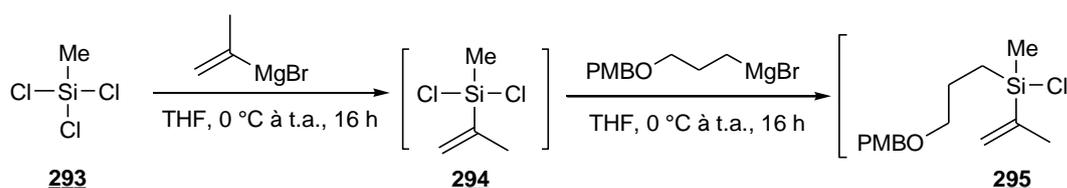


Schéma 88

Après agitation pendant 16 heures avec retour lent à température ambiante, le THF a été éliminé sous vide contrôlé et le résidu alors obtenu a été repris à l'éther de pétrole anhydre. Le précipité des sels de magnésium ainsi formé a été séparé par filtration et le solvant a été de nouveau éliminé sous pression réduite. Toutes ces opérations de traitement ont été réalisées à l'abri de l'air afin d'éviter l'hydrolyse du chlorosilane. Le produit brut ainsi obtenu a présenté une perte de masse

assez importante par rapport à ce qui était attendu. Elle serait vraisemblablement liée à la volatilité du dichlorosilane **294**.

Le spectre RMN ^1H de ce produit brut ne présente pas de singulet à 1.13 ppm caractéristique du composé de départ **293** qui semble avoir été complètement consommé. La présence de signaux éthyléniques et d'un singulet à 1.79 ppm attribuable au groupe méthyle de l'isopropényle suggère la formation du composé **294**. Toutefois, la présence de plusieurs singulets entre 0.26 ppm et 0.88 ppm suggère l'existence d'autres composés que le dichlorosilane **294** attendu. Il peut s'agir, par exemple, de silanols issus d'une réaction d'hydrolyse de chlorosilanes, ou de l'éther disilylé correspondant. La formation de composés bromés par substitution d'un atome de chlore par réaction de MgBr_2 est également possible dans ces conditions.

La deuxième substitution a ensuite été tentée en traitant le produit brut de la première étape par le bromure de 3-(*p*-méthoxybenzyloxy)propylmagnésium (1 équivalent) dans les mêmes conditions que précédemment. Le spectre RMN ^1H d'un prélèvement du milieu réactionnel après 16 h de réaction présente un triplet à 0.94 ppm attribuable au 1-méthoxy-4-(propoxyméthyl)benzène vraisemblablement issu de l'hydrolyse du magnésien correspondant. La présence de singulets moins intenses à 0.06 et 0.08 ppm et de singulets de très faible intensité à 0.16 et 0.19 ppm suggère l'existence du composé monochloré désiré **295** en faible proportion.

Après un traitement du milieu réactionnel identique à celui décrit pour le dichlorosilane **294** et afin d'identifier les composés présents, le produit brut a été traité par du LiAlH_4 dans le diéthyléther pour conduire à des produits plus stables. En particulier, un hydrogénosilane serait attendu par réduction du chlorosilane **295** ou du dérivé bromé correspondant (schéma 89).

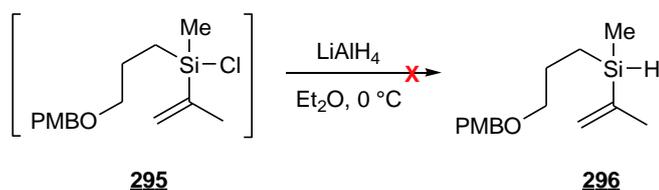


Schéma 89

L'analyse par RMN ^1H du produit brut, issu de cette réaction de réduction, a montré l'absence de signaux vers 4-5 ppm attribuables à des protons engagés dans une liaison Si-H. Ceci a été confirmé par une analyse infrarouge dont le spectre ne présente pas de bande vers 2100 cm^{-1} . En revanche, la présence d'une bande large à 3401 cm^{-1} suggérerait quant à elle la présence de silanols. Enfin, il est à noter que le spectre de RMN ^1H ne présente pas de singulet à 4.53 ppm et/ou à

4.56 ppm attribuables au bromure¹⁹¹ et/ou au chlorure¹⁹² de *p*-méthoxybenzyle qui pourrait se former par coupure intramoléculaire de la fonction éther benzylique par l'halogénosilane (schéma 90). Cette réaction a été rapportée par Jung *et al.*¹⁹³ en présence de l'iodure de triméthylsilyle.

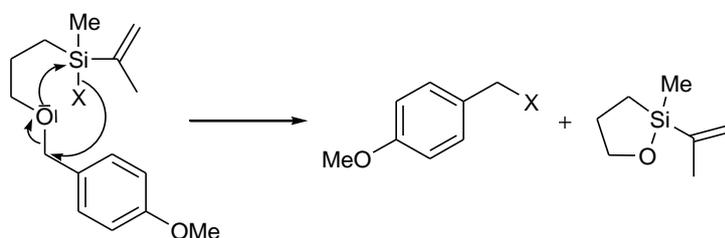


Schéma 90 : Réaction parasite intramoléculaire de coupure de la fonction éther benzylique

Une séparation du brut réactionnel sur plaque préparative a permis d'isoler 3 fractions. Après analyse par RMN ¹H, la première fraction la moins polaire contient essentiellement du 1-méthoxy-4-(propoxyméthyl)benzène **297** (figure 36). Le spectre RMN de la seconde fraction présente un singulet à 0.08 ppm attribuable aux protons d'un groupe méthyle sur un atome de silicium, des signaux à 5.23 ppm et 5.60 ppm attribuables à des protons éthyléniques, ainsi que les signaux de protons caractéristiques de deux chaînes *p*-méthoxybenzyloxypropyle.

Ceci laisse penser à un composé de disubstitution des deux atomes de chlore du composé **294** par le groupe *p*-méthoxybenzyloxypropyle (composé **299**, figure 36). Enfin, le spectre RMN ¹H de la fraction la plus polaire présente deux singulets à 0.14 et 0.08 ppm intégrant chacun pour 3 hydrogènes et attribuables à des protons d'un groupe méthyle lié à un atome de silicium, des signaux éthyléniques à 5.30 ppm et 5.64 ppm intégrant chacun pour deux hydrogènes et les signaux attribués à une chaîne *p*-méthoxybenzyloxypropyle (en particulier les protons du groupe méthoxy à 3.81 ppm intègrent pour 3 hydrogènes). Nous supposons qu'il s'agit de l'éther silylé **298** (figure 36).

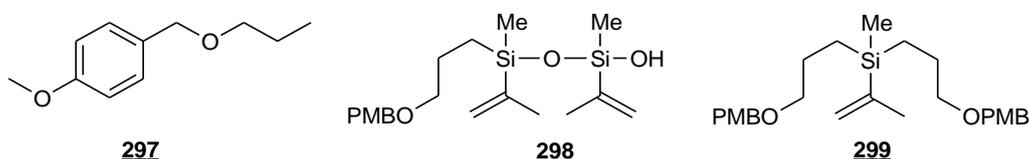


Figure 36

Il semble donc qu'il n'y ait pas eu de réaction avec le LiAlH₄ : les chlorosilanes ayant été vraisemblablement hydrolysés avant cette réaction.

A.2.2 : Essais de synthèse à partir du triméthoxyméthylsilane (voie B)

Suite aux problèmes rencontrés pour isoler les chlorosilanes et au manque de sélectivité observé lors des substitutions nucléophiles, il a été décidé de travailler avec le triméthoxyméthylsilane **300**. Ce composé commercial présente l'avantage d'être moins hydrolysable que le trichlorométhylsilane **293**. Le mode-opératoire utilisé dans un premier temps est inspiré de celui du trichlorométhylsilane **293**. Après addition du bromure d'isopropénylmagnésium (1 équivalent dans le THF de 0 °C puis température ambiante, 16 h), les sels de magnésium sont séparés par évaporation du THF, reprise à l'éther de pétrole, filtration sur verre fritté, puis évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif sous pression contrôlée. Toutefois, après ce traitement, une perte de matière trop importante a déjà pu être constatée à ce stade. Il a ainsi été décidé d'inverser l'ordre d'ajout des magnésiens pour palier à ce problème de volatilité. C'est donc le bromure de 3-(*p*-méthoxybenzyloxy)propylmagnésium qui a été ajouté dans un premier temps sur le triméthoxyméthylsilane **300** (schéma 91).

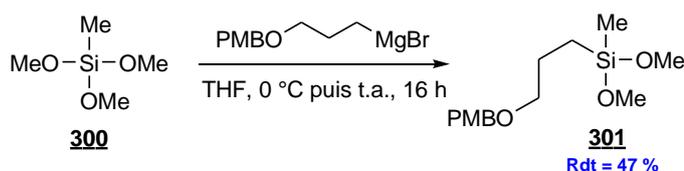


Schéma 91

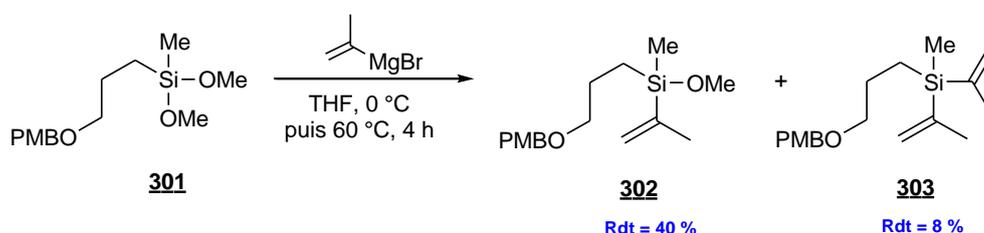
Les méthoxysilanes étant moins réactifs que les chlorosilanes, l'addition du réactif de Grignard est effectuée à 0 °C, puis le bain d'eau glacée est ôté pour laisser le milieu à température ambiante pendant plus longtemps qu'avec les chlorosilanes. Afin d'augmenter la conversion du triméthoxyméthylsilane **300**, celui-ci est utilisé en excès (1.3 équivalents). L'analyse RMN ¹H du produit brut après traitement (cf ci-dessus) montre que le diméthoxy[3-(*p*-méthoxybenzyloxy)propyl]méthylsilane **301** désiré est obtenu dans une proportion 46/54 en composés **300/301** et qu'aucun signal attribuable au composé de disubstitution n'a été observé.

Par la suite, le composé **301** désiré a été séparé par distillation sous pression réduite. Une première fraction de 1-méthoxy-4-(propoxyméthyl)benzène **297** est isolée. Il est à noter que les signaux correspondants à ce composé n'étaient pas présents dans le produit brut. Il est possible que des sels de magnésium résiduels aient pu catalyser la réaction de coupure de la liaison Si-C. Le composé désiré **301** a ensuite été récupéré et obtenu avec un rendement de 47 %. Ce diméthoxysilane se dégradant sur CCM, aucune purification par chromatographie sur gel de silice n'a été tentée.

Cette réaction a été également réalisée à 60 °C pendant 4 heures. Dans ces conditions, la proportion en diméthoxy[3-(*p*-méthoxybenzyloxy)propyl]méthylsilane **301** augmente par rapport au triméthoxysilane de départ (25/75 en composés **300/301**). Toutefois, l'analyse par RMN ¹H du produit brut montre un triplet à 0.9 ppm attribuable au 1-méthoxy-4-(propoxyméthyl)benzène **297** dans une proportion de 66/33 en composés **301/297**.

Après avoir isolé le composé **301**, l'étape suivante a consisté à substituer un autre groupe méthoxy par le groupe isopropényle. La réaction a été envisagée selon deux approches : en utilisant un réactif de Grignard ou un réactif lithié.

Dans la première approche, le composé **301** a été mis en réaction avec un équivalent de réactif de Grignard préalablement préparé (schéma 92).



Une meilleure conversion du composé **301** a pu être constatée si le milieu réactionnel est chauffé à 60 °C pendant 4 heures plutôt que lorsque la réaction est menée à température ambiante pendant 16 heures (t.a., 16 h : **301/302** = 47/53 ; 60 °C, 4 h : **301/302** = 34/66).

Le spectre RMN ¹H du produit brut, après traitement de la réaction menée à 60 °C, fait apparaître des signaux à 5.36 ppm et 5.67 ppm attribuables à des protons éthyléniques. Toutefois, la conversion n'était pas totale. Un mélange du composé de départ **301**, du composé désiré monométhoxylé **302** ainsi que du composé de disubstitution **303** (non présent lorsque la réaction était menée à température ambiante) est obtenu dans une proportion de l'ordre de 29/57/14 entre **301/302/303**.

La purification de ce mélange par distillation ou par chromatographie sur gel de silice a permis d'isoler le monométhoxysilane **302** avec des rendements de l'ordre de 40 % et le diisopropénylsilane **303** avec un rendement de 8 %. Par distillation, une quantité importante de 1-méthoxy-4-(propoxyméthyl)benzène **297** a été isolée. Celui-ci étant absent dans le produit brut, il est vraisemblablement issu d'une coupure de la liaison Si-C lors du chauffage (100 °C sous 0.08 torr). La chromatographie ne permet pas, quant à elle, d'isoler la totalité du composé désiré **302** pur. Dans

une fraction, il est en mélange avec le composé de disubstitution **303**, lui-même isolé pur avec un rendement de 9 %.

Dans une seconde approche, nous avons envisagé d'utiliser un organolithien supposé plus réactif. La synthèse de l'isopropényllithium **304** a été tentée par réaction du bromure d'isopropényle sur du lithium en présence d'ultrasons. Puis, le diméthoxysilane **301** a été ajouté au milieu réactionnel (schéma 93).

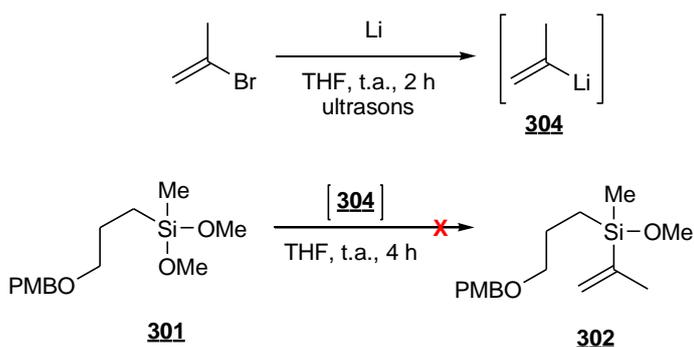


Schéma 93

Après 4 heures à température ambiante, le spectre RMN ^1H du produit brut a montré la présence du composé de départ **301** inchangé. Cet échec peut être attribué à un manque de réactivité du bromure d'isopropényle avec le lithium introduit sous forme d'un seul ruban et aux faibles quantités de réactifs mises en jeu. En effet, malgré l'utilisation d'ultrasons, aucun précipité de LiBr n'est apparu dans le milieu au cours de la formation de l'organolithien.

L'étape suivante a consisté à créer la liaison Si-Si. Pour ce faire, la substitution nucléophile du groupe méthoxy du monométhoxysilane **302** par le triméthylsilyllithium a été envisagée (schéma 94). Le triméthylsilyllithien **177** a été synthétisé comme décrit dans la partie II, par action de méthyllithium sur l'hexaméthylidisilane légèrement en excès (1.1 équivalent). Puis, un équivalent de triméthylsilyllithien **177** (évalué à partir de la quantité de méthyllithium introduite) a été canulé sur le méthoxysilane **302**.

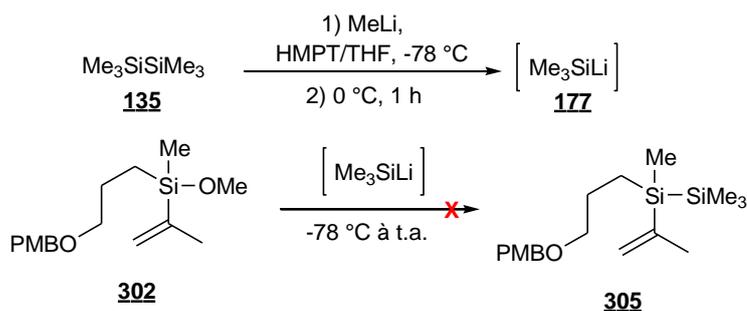


Schéma 94

Le spectre RMN ^1H du produit brut présente encore un singulet à 3.81 ppm dû aux protons de groupes méthoxy (dont les deux protons de **302**) qui intègrent pour 5 protons lorsque signaux éthyléniques à 5.36 et 5.67 ppm intègrent chacun pour 1 proton. Les signaux de la chaîne 3-(*p*-méthoxybenzyloxy)propyle sont, quant à eux, encore présents et de nombreux signaux (dont un singulet intense à 0.08 ppm) sont apparus entre 0 et 1 ppm. Il semble qu'il y ait eu substitution du groupe isopropényle par le triméthylsilyllithium avant la substitution du groupe méthoxy.

La présence du groupe isopropényle semblant conduire à des réactions inattendues lors de l'introduction du groupe triméthylsilyle, nous avons décidé de tenter la synthèse du composé **305** en formant d'abord un disilane, puis en introduisant le groupe isopropényle.

Ainsi, à partir du composé diméthoxylé **301**, différentes conditions opératoires ont été testées afin de réaliser une substitution nucléophile sélective d'un groupe méthoxy par le triméthylsilyllithium (schéma 95). L'addition lente d'une solution de triméthylsilyllithium (1 équivalent) à une solution maintenue à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ contenant le diméthoxysilane **301** dans le THF, suivie d'un retour lent à température ambiante a permis d'isoler après 4 heures de réaction un mélange constitué principalement du disilane attendu **306** et du composé de départ **301** dans les proportions 72/28 en composés **301/306**.

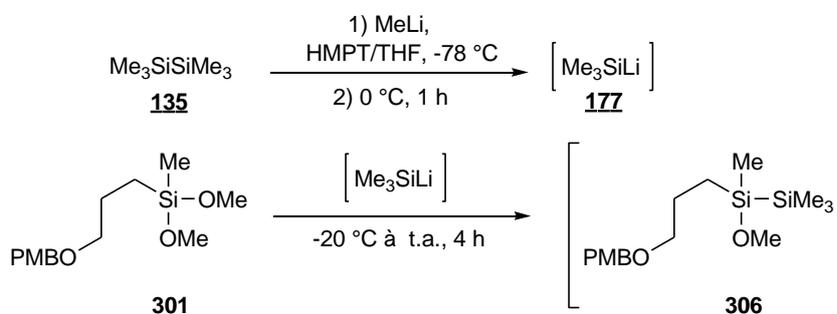


Schéma 95

La purification du composé **306** n'a pas été tentée par chromatographie sur gel de silice du fait de l'apparition de nombreuses tâches lors de sa migration sur plaque CCM.

Le spectre RMN ^1H du produit brut de la réaction montre un singulet à 0.10 ppm attribuable au groupe triméthylsilyle de la molécule **306**. L'intégration du singulet à 3.51 ppm caractéristique des groupes méthoxy du composé de départ **301** et du singulet à 3.43 ppm attribuable au méthoxy du disilane **306** désiré a permis de déterminer les proportions 72/28 en composé **301/306**. Cependant, ce spectre RMN présente aussi des signaux entre 0 et 1 ppm indiquant la présence d'autres composés non identifiés. Enfin, une analyse du produit brut par chromatographie en phase gazeuse

suivie d'une analyse par spectrométrie de masse ont montré la présence d'un composé présentant des fragments à $m/z = 73$, caractéristique d'un groupe triméthylsilyl, attribué au disilane **306**.

Il est à noter que des prélèvements après 2 et 4 heures de réaction ont permis de constater que la composition du milieu réactionnel restait constante après 2 heures de réaction. Il faut également souligner que le taux de conversion reste similaire en utilisant 1.5 équivalents de triméthylsilyllithium.

Sachant qu'un méthoxysilane étant moins réactif qu'un diméthoxysilane, il a été décidé d'utiliser l'isopropényllithium pour effectuer la substitution du groupe méthoxy du composé **306**.

Une solution d'isopropényllithium dans le diéthyléther, préparée par traitement du bromure d'isopropényle par le *t*-BuLi,¹⁹⁴ a été canulée sur une solution étherée maintenue à -78 °C contenant le composé **306** brut obtenu précédemment (schéma 96).

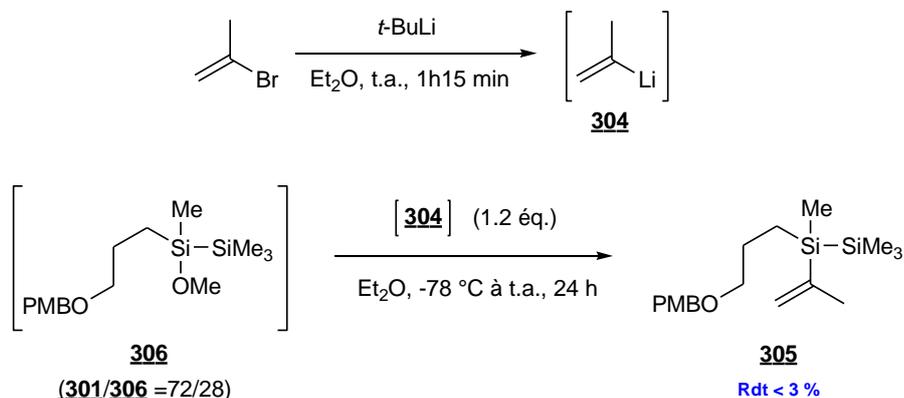


Schéma 96

Après retour à température ambiante (en 4 heures) et 20 heures d'agitation à cette température, l'hydrolyse du milieu réactionnel a permis d'accéder à un produit brut dont le spectre RMN ¹H montre la présence des signaux attribuables à l'isopropényldisilane attendu **305**. L'intégration des singulets à 3.51 ppm attribué aux protons des groupes méthoxy portés par le diméthoxysilane **301** de départ, et à 3.43 ppm attribué aux protons du groupe méthoxy du monométhoxydisilane **306** montre une proportion 72 /28 en composés **301/306**. De plus, des signaux à 5.37 et 5.63 ppm attribuables à des protons éthyléniques ainsi qu'un signal à 1.80 ppm caractéristique du méthyle du groupe isopropényle sont présents. Il est à noter la présence d'un singulet à 0.10 ppm attribuable à un groupe triméthylsilyl et d'un singulet à 0.19 ppm, intégrant dans un rapport 3/1, et attribuable aux protons d'un groupe méthyle porté par un atome de silicium. Nous avons aussi remarqué la présence de signaux caractéristiques du 1-méthoxy-4-(propoxyméthyl)benzène **297** vraisemblablement issu de la coupure de la liaison Si-C.

Enfin, de nombreux signaux entre 3.4 et 3.5 ppm indiquent la formation de composés de nature inconnue.

L'alumine basique a été choisie comme phase stationnaire pour réaliser la purification du produit brut car trois tâches seulement ont été observées sur plaque d'alumine basique. En effet, sur CCM de silice, de nombreuses tâches vraisemblablement dues à une dégradation apparaissaient. La chromatographie sur colonne d'alumine basique a alors permis d'isoler le composé de départ **306** et le disilane désiré **305** en mélange avec des composés présentant des protons vinyliques, le 1-méthoxy-4-(propoxyméthyl)benzène et divers composés non identifiés probablement issus d'une dégradation.

Ainsi, le composé désiré **305** semble avoir été formé. Cependant, le faible rendement (< 3 %) et la difficulté à l'isoler nous ont conduit à utiliser une nouvelle approche faisant intervenir un disilane dès les premières étapes de synthèse.

A.3 : Stratégies de synthèse à partir d'un disilane (voies C et D)

Dans cette approche, il a été choisi de fonctionnaliser le 1,1-dichloro-1,2,2,2-tétraméthylidisilane **224** dont la synthèse a été présentée dans le chapitre 2, est rappelée ci-dessous (schéma 97).

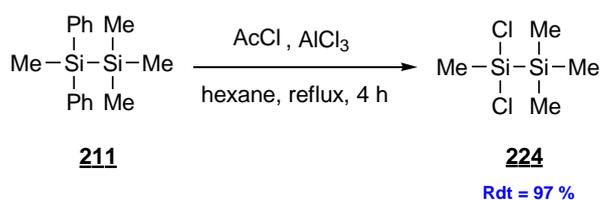


Schéma 97

Le 1,1-dichloro-1,2,2,2-tétraméthylidisilane **224** est relativement délicat à manipuler car il est très volatile et très facilement hydrolysable. A l'air ambiant, sa durée de vie est de moins d'une heure.

Une fois isolé, il est temporairement stocké sous argon et doit être mis en réaction dans les 4 heures qui suivent. Ainsi, le composé diphenylé **211** est une forme de stockage du composé **224** et la réaction de déphénylation chlorative est effectuée juste avant l'emploi du dichlorodisilane **224**.

A.3.1 : Synthèse du 3-hydroxypropyldisilane via l'éther *p*-méthoxybenzylique (voie C)

La première stratégie testée pour synthétiser le 3-hydroxypropyldisilane **287** (schéma 86) a été d'utiliser les mêmes réactifs de Grignard que ceux employés pour la stratégie autour d'un «silicium central»; soit le bromure d'isopropénylmagnésium et le bromure du 3-(*p*-méthoxybenzyloxy)propylmagnésium.

Afin de limiter les potentielles coupures intramoléculaires de la liaison C-OPMB par un halogénosilane, nous avons opté pour l'introduction dans un premier temps du groupe isopropényle. Pour faciliter les étapes de purification, les réactions ont été menées dans le diéther (schéma 98).

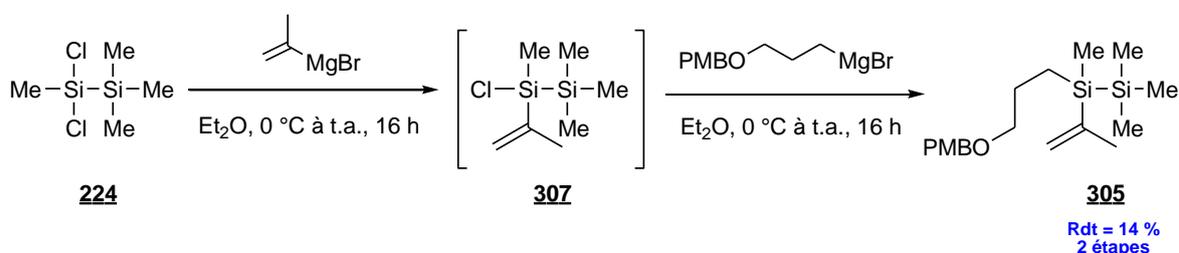


Schéma 98

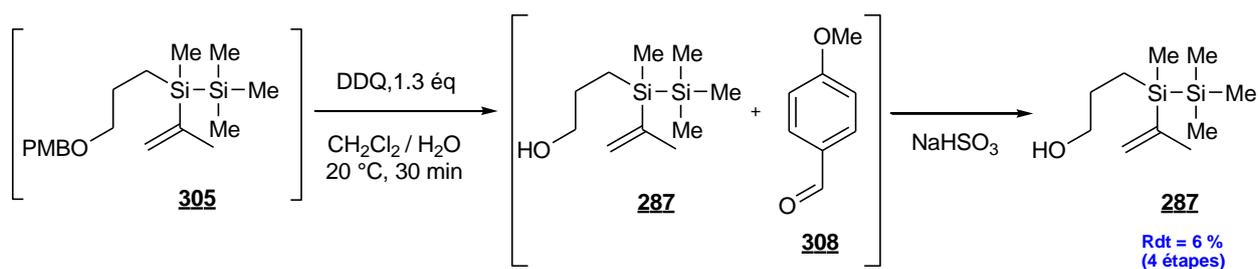
Une solution de bromure d'isopropénylmagnésium dosée à 0.5 M dans l'éther a été préparée au laboratoire par réaction du bromure d'isopropényle avec du magnésium dans le diéther anhydre. Cette dernière a été ajoutée, à hauteur de 1 équivalent, au goutte à goutte sur une solution de 1,1-dichloro-1,2,2,2-tétraméthyl-1,2-disilane **224** dans le diéther à 0 °C (schéma 98).

Après retour lent à température ambiante, les sels de magnésium sont séparés du milieu réactionnel selon le traitement mis au point pour la préparation des chlorosilanes (développé pour le dichlorométhylisopropénylsilane **294**): le diéther est éliminé sous pression contrôlée, puis du pentane est ajouté pour faire précipiter les sels de magnésium, qui sont filtrés sous argon. Après concentration du filtrat sous pression contrôlée, du diéther est ajouté comme solvant de l'étape suivante. Après réaction du 3-(*p*-méthoxybenzyloxypropyl)magnésium avec l'isopropényldisilane **307** brut, dans les mêmes conditions de durée et de température que précédemment, le mélange réactionnel a été hydrolysé.

Le spectre RMN ^1H du produit brut de la réaction présente des signaux à 5.36 et 5.67 ppm ainsi qu'un singulet à 1.82 ppm attribuables aux protons d'un groupe isopropényle. Un triplet à 0.88 ppm indique la formation du 1-méthoxy-4-(propoxyméthyl)benzène **297**, qui peut provenir de l'hydrolyse du réactif de Grignard qui n'aurait pas réagi.

La CCM sur silice du produit brut présente de nombreuses tâches. Une séparation par distillation au four à boules sous pression réduite a ainsi été préférée et a permis d'isoler, entre 150 et 200 °C à 0.08 Torr, le composé désiré **305** avec un rendement de 14 %.

Parallèlement, le traitement d'un mélange brut contenant le disilane **305** issu des deux substitutions nucléophiles sur le dichlorodisilane **224**, par la 5,6-dichloro-2,3-dicyanoquinone (DDQ)¹⁹⁵ dans un mélange dichlorométhane/eau, a conduit à un mélange contenant l'alcool désiré **287** et le *p*-méthoxybenzaldéhyde **308** (schéma 99).

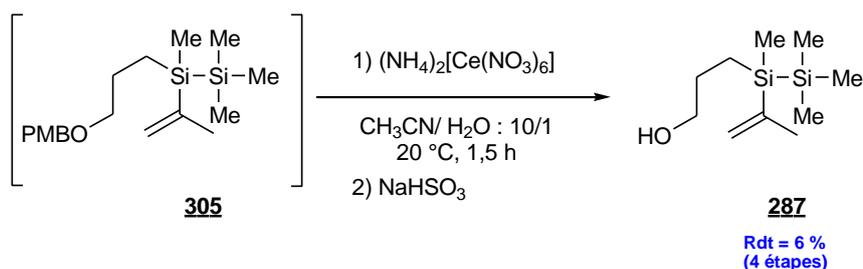


Après 30 minutes de réaction à 20 °C, le spectre RMN ¹H du produit brut a montré une disparition du singulet à 3.88 ppm attribué aux protons du groupe méthoxy. Une conversion totale du composé de départ **305** est ainsi observée. De plus, un singulet à 9.90 ppm et un singulet à 3.91 ppm confirment la présence du benzaldéhyde **308**. La présence d'un triplet à 3.61 ppm attribuable aux protons du carbone porteur du groupe hydroxy de l'alcool **287** est également notée.

Après chromatographie sur gel de silice, un mélange en composés **287/308** une proportion 53/47 est obtenu. Un lavage de cette fraction au bisulfite de sodium a toutefois permis de séparer le benzaldéhyde **308** en le rendant soluble dans l'eau en combinaison avec le bisulfite.

Il a alors été décidé de réaliser ce traitement au bisulfite de sodium directement sur le produit brut, puis de le purifier sur gel de silice. Dans ces conditions, l'alcool désiré **287** a été isolé avec un rendement de 6 % à partir du 1,1-dichloro-1,2,2,2-tétraméthylsilane **224**.

Un essai de déprotection de la fonction alcool du disilane **305** a également été effectué avec le nitrate d'ammonium et de cérium (CAN)¹⁹⁶ (schéma 100).



Toutefois, après traitement au bisulfite de sodium puis purification sur gel de silice, l'alcool **287** a été obtenu avec un rendement de 6 % identique à la déprotection au DDQ.

Les faibles rendements obtenus sur cette séquence permettant de préparer l'alcool **287** via l'éther *p*-méthoxybenzylique **305** nous ont conduits à envisager une autre voie de synthèse pour générer ce composé **287**.

A.3.2 : Synthèse du 3-hydroxypropyldisilane via un allyldisilane (voie D)

Dans cette nouvelle approche, la fonction alcool est introduite dans la dernière étape de la synthèse. En s'appuyant sur les travaux effectués antérieurement au laboratoire, le groupe allyle a été choisi comme précurseur de la fonction 3-hydroxypropyle.

Après addition lente à 0 °C d'une solution de bromure d'isopropénylmagnésium (1 éq., 0.5 M dans le diéthyléther) sur le 1,1-dichloro-1,2,2,2-tétraméthylsilane **224**, puis retour lent à température ambiante pendant une nuit, le produit brut de la réaction est isolé en effectuant les opérations de traitement habituelles (distillation du solvant à pression ambiante, addition de pentane, filtration sous argon des sels de magnésium et concentration par distillation du pentane) (schéma 101).

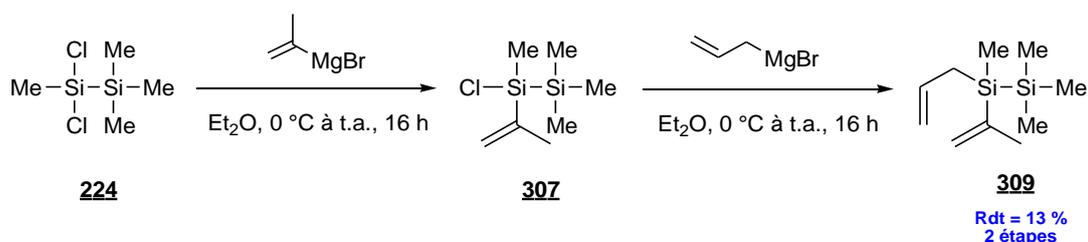


Schéma 101

D'un point de vue analytique, le spectre RMN ^1H d'un prélèvement du milieu réactionnel de cette première étape montre la présence du chloroisopropényldisilane **307**, et du diisopropényldisilane **310** (figure 37) dans un rapport 77/23 en composés **307/310**, proche de celui des produits finaux de la séquence. Ce spectre RMN présente un singulet à 0.19 ppm et des signaux à 1.88 ppm, 5.23 ppm et 5.61 ppm attribuables respectivement aux protons du groupe triméthylsilyle et aux protons du groupe isopropényle du chloroisopropényldisilane **307**. D'autre part, ce spectre présente des signaux à 5.27 ppm et 5.59 ppm dus aux protons éthyléniques du diisopropényldisilane **310**.

Il est à noter que la proportion en diisopropényldisilane **310** augmente avec la vitesse d'addition du bromure d'isopropénylmagnésium et avec l'utilisation d'une solution commerciale de réactif (0.5 M en solution dans le THF).

La substitution nucléophile du second atome de chlore a ensuite été effectuée dans le diéthyléther en utilisant une solution commerciale de bromure d'allylmagnésium (1 éq., 1.7 M dans le THF) préalablement diluée dans l'éther pour obtenir une concentration 0.85 M dans un mélange THF/diéthyléther.

Après 16 heures d'agitation avec retour lent à température ambiante, la réaction est hydrolysée et une chromatographie sur gel de silice a permis d'isoler le disilane **309** avec un rendement de 13 %. En effet, cette séquence réactionnelle conduit essentiellement à un mélange du disilane désiré **309** et du diisopropényldisilane **310** (figure 37) dans les proportions 75/25 en composé **309/310**. De plus dans certains essais des traces du diallyldisilane **311** ont été notées.



Figure 37

La purification sur gel de silice dans le pentane pur a permis d'isoler le composé désiré **309** avec un rendement de 13 % sur deux étapes. Toutefois une fraction importante de mélange avec le composé **310** a également pu être collectée. Ces deux molécules de structures proches et peu polaires sont difficiles à séparer autant par chromatographie sur gel de silice que par distillation.

Afin d'augmenter la sélectivité de la réaction, les réactifs de Grignard ont aussi été ajoutés au goutte à goutte à -20 °C. Dans ces conditions, un agglomérat a été observé de manière concomitante à l'ajout des réactifs de Grignard dans le milieu réactionnel et le rendement de la séquence en a fortement été affecté (rdt = 2 %). Cette procédure a donc été abandonnée.

Cette séquence a également été effectuée de manière monotopie : le deuxième organomagnésien a été ajouté dans le milieu réactionnel sans traitement intermédiaire pour ôter les sels de magnésium. Dans les mêmes conditions de température et de durée, en utilisant 1éq. de chaque organomagnésien, le composé désiré **309** a été isolé après chromatographie sur gel de silice (pentane) avec un rendement voisin de 10 %. Ce mode opératoire plus rapide et plus facile à mettre en œuvre a été adopté dans la suite des expériences.

Lorsque l'ordre d'ajout des réactifs de Grignard est inversé (réaction dans un premier temps du bromure d'allylmagnésium 0.85 M dans un solvant THF/diéthyléther, à 0°C et retour lent à température ambiante pendant 16 heures suivie de l'addition d'une solution de bromure d'isopropénylmagnésium 0.5 M dans le diéthyléther), un mélange du disilane **309** désiré et du diallyldisilane **311** dans les proportions 66/34 en composés **309/311** est obtenu (schéma 102).

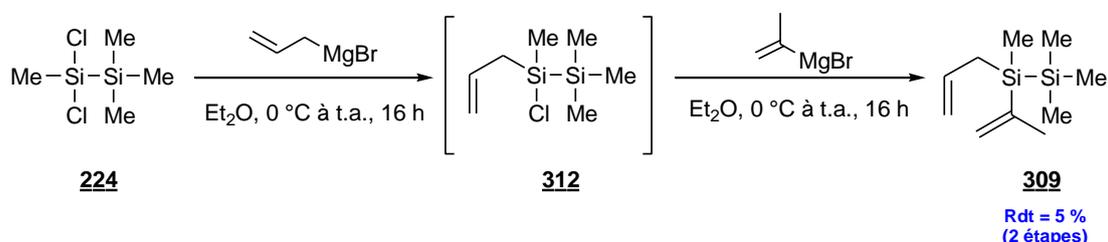


Schéma 102

Le spectre RMN ^1H du produit brut de cette séquence fait apparaître des signaux à 5.21 et 5.59 ppm attribuables à des protons éthyléniques, un multiplet à 5.77 ppm et un doublet à 1.70 ppm correspondant à un groupe allyle. Un second doublet à 1.61 ppm suggère la présence du composé de disubstitution **311** (figure 37) dans une proportion de 66/34 (**309/311**).

La sélectivité de la première étape de cette séquence avec le bromure d'allylmagnésium est inférieure à celle de la réaction du 1,1-dichloro-1,2,2,2-tétraméthyl-1,2-disilane avec le bromure d'isopropénylmagnésium (rapport **312/311** = 66/34 contre **307/310** = 77/23). De plus, la chromatographie sur gel de silice du mélange issu de cette séquence a permis d'isoler le composé pur **309** avec un rendement de 5 % seulement. Il est donc préférable de travailler avec l'ordre d'addition initiale, à savoir en ajoutant d'abord le bromure d'isopropénylmagnésium, puis le bromure d'allylmagnésium.

Par la suite, l'alcool désiré **287** a été synthétisé par hydroboration de l'allylisopropényldisilane **309** isolé pur, suivie d'une étape d'oxydation. La première étape est effectuée en présence d'un équivalent de 9-BBN pendant 3 heures, puis 3 équivalents de peroxyde d'hydrogène et 3 équivalents de soude sont ajoutés et le mélange réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 2 heures (schéma 103).

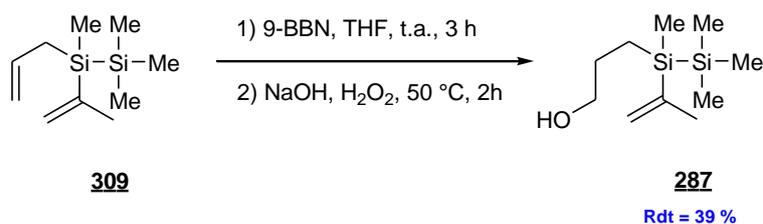
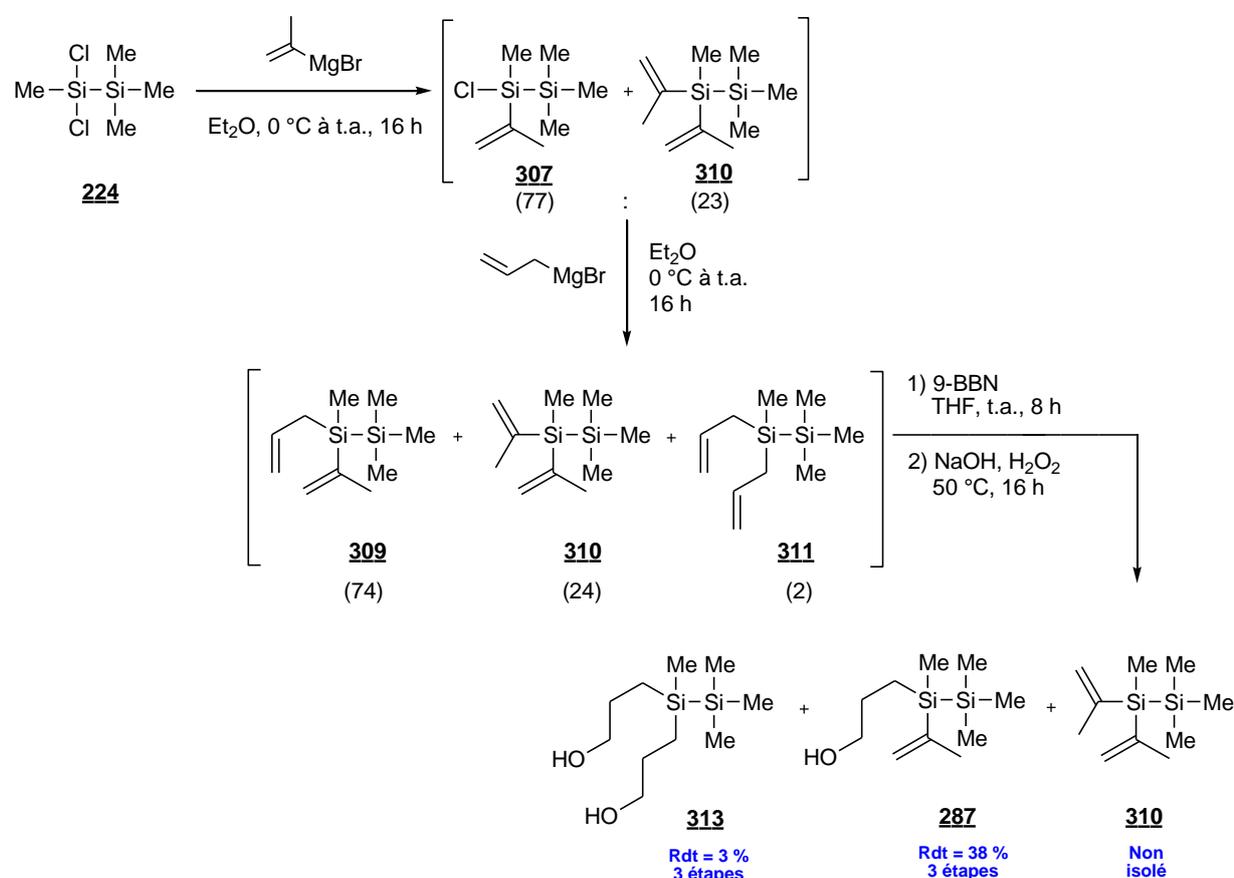


Schéma 103

Après purification sur gel de silice, le 3-hydroxypropyldisilane **287** est ainsi obtenu avec un rendement de 39 %. Aucun composé issu de la réaction d'hydroboration de la double liaison du groupe isopropényle n'a été observé. Cette haute régiosélectivité est vraisemblablement due à l'encombrement stérique lié au 9-BBN et à la moindre accessibilité de la double liaison du groupe isopropényle par rapport à celle du groupe allyle.

De ce fait, la réaction d'hydroboration-oxydation à partir d'un produit brut contenant un mélange des composés **309**, **310** et **311** a été envisagée (schéma 104). Cette séquence sans isoler les composés intermédiaires, présente l'avantage de limiter les pertes de matière liées à difficulté de séparation des composés sur gel de silice, et à leur évaporation concomitante à l'évaporation du solvant.



Après addition lente à 0 °C d'un équivalent d'isopropénylmagnésium sur le 1,1-dichloro-1,2,2,2-tétraméthyl-1,2-disilane **224**, puis retour lent à température ambiante pendant une nuit, la substitution nucléophile du second atome de chlore est réalisée de manière monotopée en additionnant lentement à 0 °C un équivalent de bromure d'allylmagnésium. Après retour lent à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé, puis extrait à l'éther. Le solvant est distillé.

Sur ce brut réactionnel, contenant les espèces **309**, **310** et **311**; sont additionnés 1.5 équivalents de 9-BBN. Après 8 heures de réaction à température ambiante, 4.5 équivalents de soude et 4.5 équivalents de peroxyde d'hydrogène sont additionnés au milieu réactionnel qui est agité pendant 16 heures à 50 °C.

Après purification sur gel de silice, l'alcool désiré **287** a été obtenu avec un rendement de 38 % sur trois étapes. Lors de cette chromatographie, la fraction la moins polaire contenait le diisopropényldisilane **310**. Le bis(3-hydroxypropyl)disilane **313** issu de l'hydroboration puis de l'oxydation du diallyldisilane **311** peut être élué pur après le monoalcool **287** (Rdt = 3 %).

Il est à noter que l'étape d'oxydation est arrêtée après seulement 5 heures de chauffage à 50 °C, il est également possible d'isoler par chromatographie un composé dont le spectre RMN ^1H présente un massif à 1.70 ppm attribuable aux protons du groupe 9-borabicyclononane et des signaux à 5.67, 5.36 et 1.80 ppm attribuables aux protons du groupe isopropényle du composé **314** (figure 38).

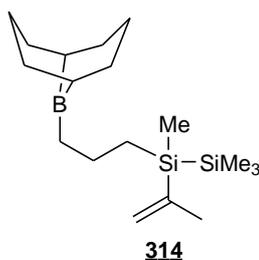


Figure 38

Ce borane est à l'origine d'une perte conséquente de matière. Une conversion plus importante de ce borane par coupure oxydante est alors obtenue par un chauffage à 50 °C pendant 16 heures.

A.3.3 : Synthèse du 3-oxopropyldisilane à partir du 3-hydroxypropyldisilane

Pour la réaction d'oxydation, notre choix s'est porté vers les conditions douces de Swern¹⁹⁷ afin de préserver la liaison Si-Si (schéma 105).

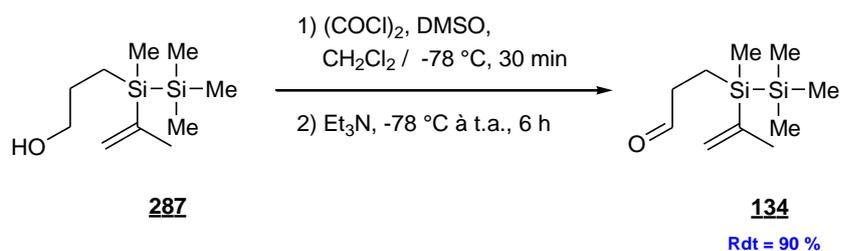


Schéma 105

Le traitement du 3-hydroxypropyldisilane par le réactif issu de la réaction du chlorure d'oxalyle sur le DMSO suivi de l'addition de triéthylamine a conduit à l'aldéhyde **134** qui a été isolé pur après chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 90 %. Ce composé se présente sous forme d'une huile incolore est conservé sous argon à -18 °C pendant quelques heures et il est purifié sur gel de silice juste avant la transformation suivante.

En conclusion, cette approche constitue la voie d'accès au 3-oxopropyldisilane **134** obtenu en 7 étapes à partir du chloro(méthyl)diphénylsilane **215** avec un rendement global de 30 % et un rendement moyen par étape de 84 %. La construction du cycle A de la 10-silatestostérone est ensuite envisagée par réaction ène à partir de ce précurseur **134**.

A.4 : Réaction ène

A.4.1 : Principe¹⁹⁸

La réaction ène est une réaction entre un alcène présentant un hydrogène allylique (appelé ène) et une espèce possédant une liaison double (appelé énophile). Cette réaction conduit au déplacement de la double liaison de l'ène vers la position allylique et à la formation de nouvelles liaisons X-C et Y-H par migration sigmatropique-1,5 du proton allylique. Le produit ainsi obtenu est un alcène substitué (schéma 106).

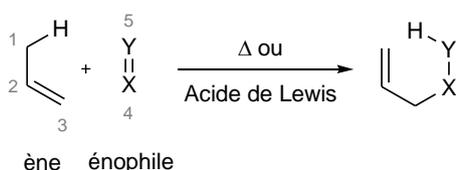


Schéma 106 : Principe de la réaction ène

La réaction ène fut formalisée suite à une étude rapportée en 1943 par Alder *et al.*¹⁹⁹ sur la réaction de l'anhydride maléïque avec des alcènes. Le mécanisme de cette réaction à économie d'atomes n'est pas complètement connu. Toutefois, il est admis qu'il s'agit d'un mécanisme reposant sur une interaction suprafaciale entre l'orbitale la plus basse vacante (BV ou LUMO) de l'énophile et l'orbitale la plus haute occupée (HO ou HOMO) résultant d'une combinaison de l'orbitale π ($C_2=C_3$) avec l'orbitale σ de la liaison simple (C_1-H).

Selon les conditions opératoires, ce mécanisme peut être concerté avec un état de transition cyclique qui adopterait une conformation de type chaise comme proposée par Hoffman *et al.*²⁰⁰ pour la réaction thermique du formaldéhyde avec le propène (figure 39).

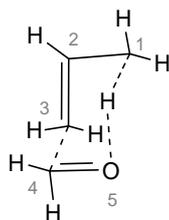


Figure 39 : Visualisation de l'état de transition de la réaction thermique du formaldéhyde avec le propène

Le mécanisme peut également se dérouler par étapes avec un intermédiaire de type zwitterion favorisé par l'utilisation d'un acide de Lewis^{201,202} ou avec un intermédiaire de type radicalaire.²⁰²

Cette réaction qui possède une énergie d'activation élevée (33 kcal/mol)²⁰³ nécessite un apport de chaleur important ou peut être accélérée par l'utilisation d'un catalyseur. La gamme de substrats tolérée est assez large (alcène, cétone, aldéhyde, imine) et l'utilisation d'espèces énophiles appauvries en électrons diminue l'énergie d'activation.

Comme toute réaction, la version intramoléculaire est favorisée d'un point de vue entropique. Cette réaction de cycloaddition [4+2] peut conduire de façon régio- et/ou stéréospécifique à la formation de systèmes cycliques¹⁹⁸ et a ainsi été utilisée dans la synthèse de composés naturels.^{200,204,205} Les réactions ène intramoléculaires sont classées en différents types dépendant du carbone de jonction entre l'unité ène et l'unité énophile. En adoptant la notation décrite par Ziegler,^{206,207} il est possible d'identifier 6 types de cyclisation (schéma 107).

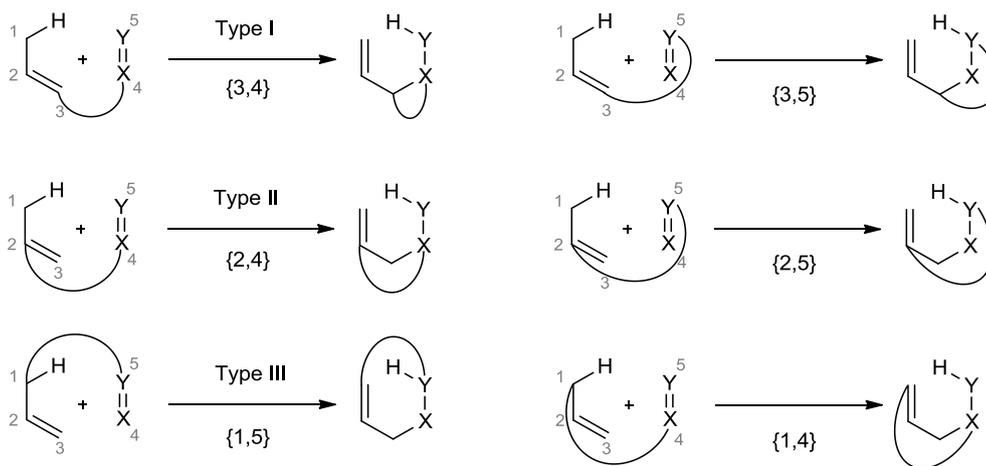


Schéma 107 : Les 6 types de réaction ène intramoléculaire

Oppolzer²⁰⁸ fait référence aux 3 premiers types de réaction sous la dénomination de « type I », « type II » et « type III ». Dans ces cas, l'unité énophile (X=Y) peut être liée à l'unité ène par le

carbone éthylénique terminal (type I), par son carbone central (type II) ou bien par le carbone allylique (type III). La réaction de type I est la plus fréquente et lorsque l'ène est une espèce carbonylée sous sa forme énol, la réaction est connue sous le nom de réaction Conia-ène.²⁰⁹

A.4.2 : Réactions ène de composés possédant une unité siliciée

A.4.2.a : Réaction ène de composés présentant une fonction allylsilane comme unité ène

A notre connaissance, il existe peu d'exemples de réactions ène dans la littérature faisant intervenir des allylsilanes. Cela est vraisemblablement dû au fait que ces réactions sont fréquemment catalysées par des acides de Lewis, conditions sous lesquelles les allylsilanes sont susceptibles de subir une addition électrophile suivie du départ du groupe silicié.

Toutefois, la réaction du cyclohexénylméthylsilane **314** avec la butynone a été rapportée et a conduit, en présence de ZnI_2 et de tamis moléculaire 4 Å, à un mélange des cétones α,β -éthyléniques **315** et **316** (schéma 108).²¹⁰ En l'absence de tamis moléculaire, des produits secondaires minoritaires de réaction entre l'énophile et un allylsilane issu d'un réarrangement du composé **314**, antérieur à la réaction ène, ont été observés.

Il est important de noter que la voie faisant intervenir le proton allylique en α du silicium est défavorisée et qu'une réaction totalement sélective en faveur de l'allylsilane **315** est obtenue en utilisant le chlorure de diméthylaluminium (Me_2AlCl) comme acide de Lewis.

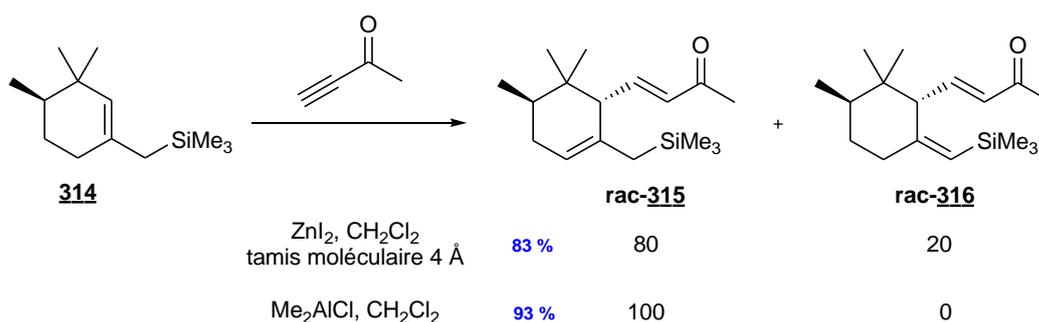


Schéma 108

La réaction ène intramoléculaire de type I a également été rapportée par l'équipe de O'Connor²¹¹ dans le cas d'allylsilanes portant une chaîne 3-oxopropyle. En présence de chlorure de diméthylaluminium (Me_2AlCl), l'isopropénylsilacyclohexanol de configuration *trans* est obtenu majoritairement (schéma 109).

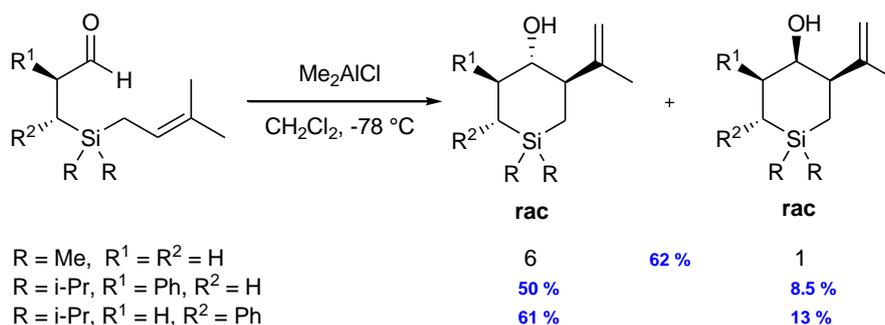


Schéma 109

Pulido *et al.*²¹² ont décrit une réaction ène de type II intramoléculaire et diastéréosélective à partir du 5-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)méthyl]-3,4-diméthylhex-5-én-2-one **317** présentant le groupe silicié en position allylique de l'unité ène (schéma 110).

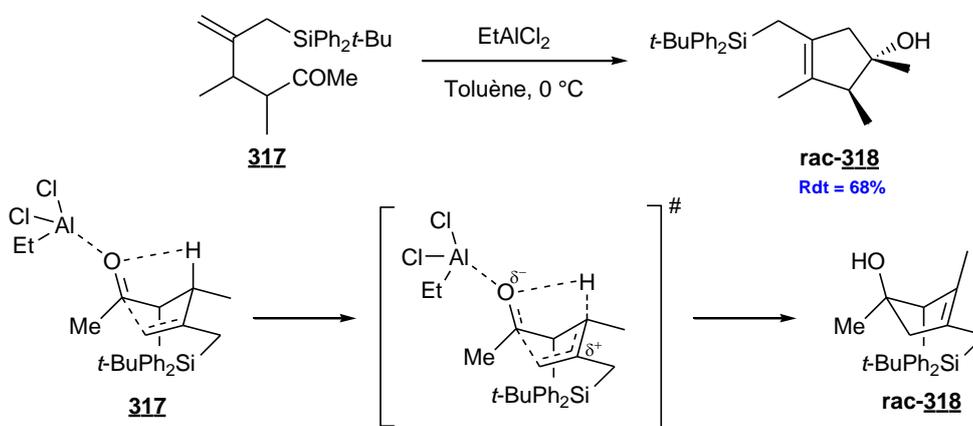


Schéma 110

Il est supposé que l'énergie de l'état de transition de cette réaction est abaissée par la stabilisation d'une charge partielle positive en β de l'atome de silicium.

Il est à noter que, dans un autre travail de Pulido *et al.*,²¹³ des réactions de cyclisation intramoléculaire présentées comme des réactions de Nazarov sur des composés présentant une unité allylsilane tels que le 4-méthylidène-6-silaheptanal et la 5-méthylidène-7-silaheptan-2-one peuvent aussi être interprétées comme des réactions ène de type {1,4}.

A.4.2.b : Réaction ène de composés présentant une fonction vinylsilane

Les exemples de réaction ène faisant intervenir des vinylsilanes sont plus nombreux que dans le cas des allylsilanes. Ceci peut s'expliquer par une volonté d'introduire un groupement directeur de la régio- et/ou de la stéréosélectivité.

Par exemple, si la réaction ène du glyoxylate de méthyle avec le (*E*)-pent-2-ène **319** conduit à un mélange de régioisomères, la présence d'un groupe triméthylsilyl en position 2 permet

l'obtention d'un seul régioisomère. Une inversion de la diastéréosélectivité est quant à elle observée lors de la réaction du formaldéhyde avec le (*E*)-hex-3-ène **321** ou le 3-triméthylsilylhex-3-ène **322** (schéma 111).²¹⁴

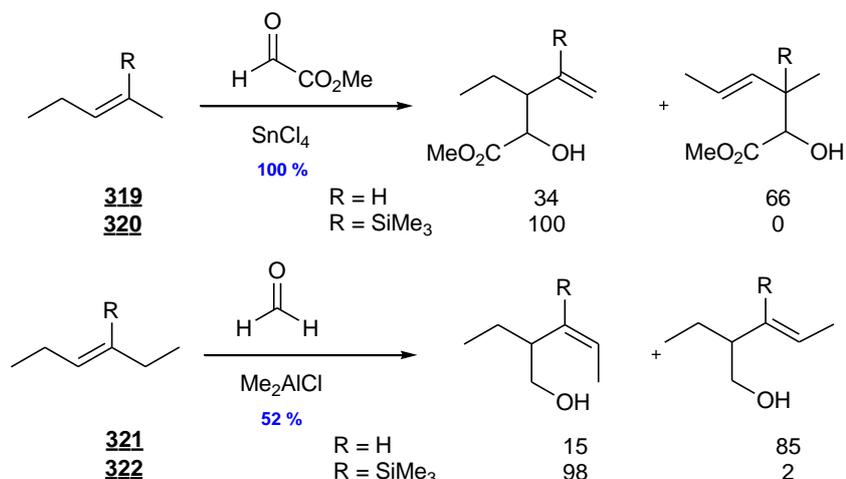


Schéma 111

L'effet bénéfique du groupe triméthylsilyle sur la sélectivité a également été décrit par Ziegler *et al.*²¹⁵ en 1984 lors de réactions intramoléculaires. Le chauffage à 300 °C du (*Z*)-pent-3-énylcyclopentène **323** conduit à un mélange de composés résultant d'une cyclisation de type I au cours de laquelle la double liaison C=C du cycle ou celle de la chaîne joue le rôle d'énophile. L'introduction d'un groupe triméthylsilyle sur la double liaison de la chaîne conduit uniquement à l'*endo*-2-vinyl-*cis*-bicyclo[3.3.0]octane (schéma 112).

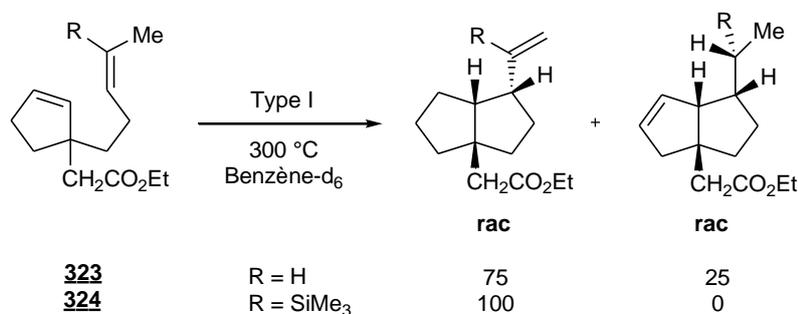


Schéma 112

Dans cet exemple, le groupe triméthylsilyle devient un groupe directeur dans la synthèse du *cis*-bicyclo[3.3.0]octane car il oriente la régiosélectivité de la réaction en favorisant le mécanisme où le vinylosilane joue le rôle de l'ène. Ceci peut s'expliquer par la capacité du silicium à stabiliser les charges positives en position β .

L'équipe de Robertson^{216,217} s'est intéressée à des réactions éne intramoléculaires de type II à partir de composés présentant un groupe carbonyle comme unité énophile et un atome silicium inclus dans la chaîne carbonée (schéma 113). Le traitement de ces isopropénylsilanes conduit de manière diastéréosélective à des silacyclohexanols avec de bons à d'excellents rendements. Ceci

nous intéresse particulièrement pour la synthèse du cycle A de la 10-silatestostérone à partir du 3-oxopropylidisilane **134** précédemment synthétisé.

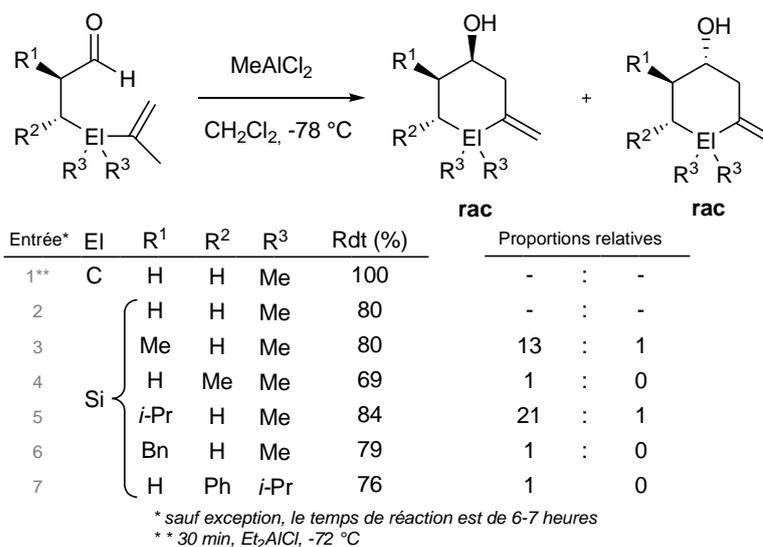


Schéma 113

Avec ces 4-silahexénals, le dichlorure de méthylaluminium (MeAlCl₂) est l'acide de Lewis qui permet d'effectuer la réaction ène à -78 °C. En effet, aucun composé de cyclisation n'a pu être observé en utilisant le chlorure de diméthylaluminium et le tétrachlorure de titane à -78 °C. A des températures plus élevées, des mélanges complexes de produits ont été obtenus.

Il est à noter que la cyclisation du 4,4,5-triméthylhex-5-énal (entrée 1) est totale après 30 minutes à -72 °C en présence de chlorure de diéthylaluminium.²¹⁸ La réaction de son analogue silicié (entrée 2) est beaucoup plus lente (6 heures). Pour expliquer cette plus faible vitesse de réaction, les auteurs invoquent ici l'augmentation de la longueur de la liaison Si-C par rapport à la liaison C-C ainsi que l'incapacité du silicium à stabiliser les charges positives en α. Les états de transition correspondants aux deux diastéréoisomères synthétisés sont les suivants (schéma 114).

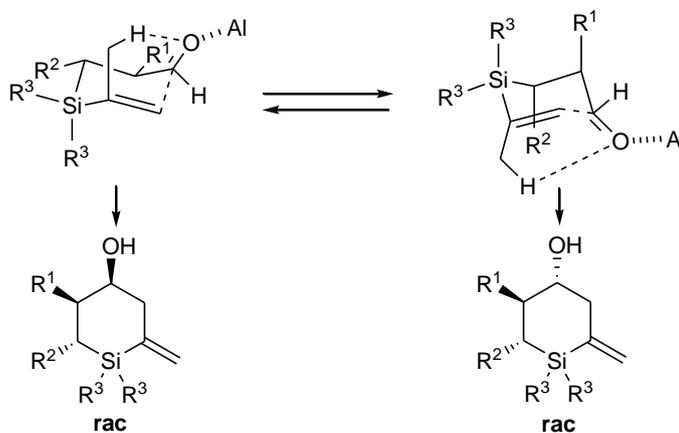
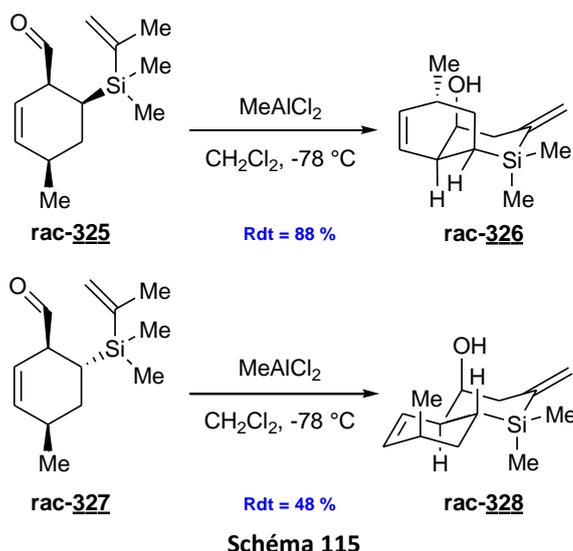


Schéma 114

Dans les exemples rapportés, au moins un des deux groupes R¹ ou R² est un hydrogène. L'état de transition le plus bas en énergie est celui qui présente le groupe R¹ ou R² en position équatoriale. La présence d'un carbone stéréogénique induit la diastéréosélectivité de cette réaction.

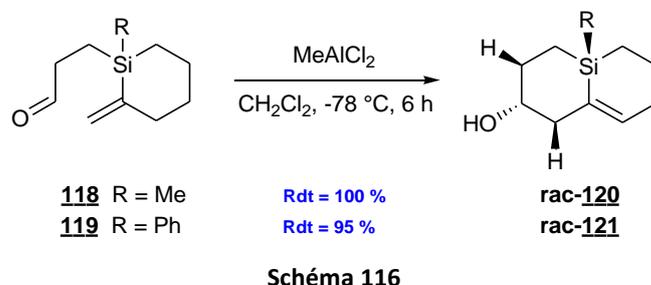
Cette même équipe²¹⁸ a rapporté la formation de composés bicycliques à partir de cyclohex-2-ène-1-carboxaldéhydes portant en position 6 un groupe isopropényl(diméthyl)silyle **325** et **327** (schéma 115).



Dans cette situation, l'atome de silicium est adjacent à un carbone de la jonction de cycle.

A.4.2.c : Travaux antérieurs du laboratoire

Au laboratoire,¹¹¹ la méthode développée par Robertson²¹¹ a été reprise afin de préparer par réaction ène des composés bicycliques présentant un atome de silicium à la jonction de deux cycles. Le traitement des 2-méthylidènesilacyclohexanes **118** et **119**, présentant une chaîne 3-oxopropyle, par un excès de dichlorure de méthylaluminium (MeAlCl₂) à -78 °C a conduit aux composés bicycliques **120** et **121** avec d'excellents rendements (schéma 116).



Des analyses RMN ¹H et en particulier la détermination d'effets NOE sur le 1-méthyl-1-silabicyclo[4.4.0]déc-6-én-4-ol **120** ont permis de mettre en évidence la présence d'un

respectives de 9/3/1/1/1. Le spectre du composé secondaire **330** présente trois singulets à 0.08 ppm, 0.15 ppm et 1.05 ppm ainsi qu'un multiplet à 3.8 ppm dans les proportions respectives de 9/3/3/1. Il est important de noter qu'un seul diastéréoisomère a été observé et isolé pour chacun des composés obtenus.

Parallèlement, une séparation des deux composés a également été réalisée par cristallisation lente et spontanée du composé secondaire **330** en laissant le produit brut de la réaction à -18 °C pendant 16 heures. Ceci a permis de réaliser un cliché par diffraction des rayons X de ce composé dont nous discuterons dans la partie I.4.2.d.v de ce chapitre. Par cette séparation par cristallisation, un rendement de 45 % en composé **330** a ainsi été obtenu.

Toutefois, ce composé secondaire **330** n'étant pas désiré, différentes conditions opératoires ont été réalisées en vue de limiter sa formation (schéma 118 et tableau 19).

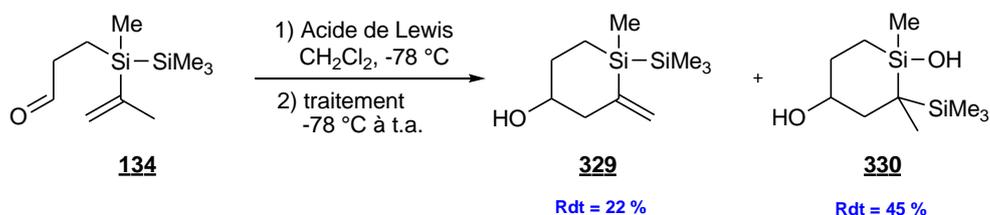


Schéma 118

Entrée	Acide de Lewis		Temps	[134] mol/L	Traitement	Conv. (%)	Proportions relatives	
	nature	éq.					329	330
1		2.2	3 h	0.13	NaHCO ₃	100	48	52
2		1.2	3 h	0.13	NaHCO ₃	100	44	56
3		1.2	3 h	0.013	NaHCO ₃	100	46	54
4	MeAlCl ₂	1.2	6 h	0.013	NaHCO ₃	100	41	59
5		1.2	20 min	0.013	NaHCO ₃	100	54	46
6		1.2	20 min	0.013	Et ₃ N	100	100	0*
7		1.2	20 min	0.032	Et ₃ N	100	100	0*
8		1.2	20 min	0.032	HCl (1 M)	100	43	57
9	Ti(OiPr) ₄	1.2	8 h	0.032	Et ₃ N	11	0	0

* Apparition d'un ou de plusieurs composés nouveaux, autres que le composé **330**

Tableau 19 : Modification des conditions opératoires de la réaction ène

Les proportions relatives entre **329** et **330** ont été calculées sur la base du spectre RMN ¹H du produit brut après traitement, en utilisant les signaux à 0.12 ppm pour l'alcool **329** et 0.08 ppm pour le composé secondaire **330**.

Dans un premier temps, les paramètres pouvant influencer la cinétique de la réaction ont été modifiés. La quantité de dichlorure de méthylaluminium (MeAlCl_2) a été réduite (entrées 1 et 2) puis le milieu a été dilué (entrées 2 et 3) et enfin le temps de la réaction a été modifié (entrées 3 à 5). Un suivi de la réaction (sans traitement) par CPG a permis de déterminer que la conversion de l'aldéhyde **134** de départ était totale dès 20 minutes de réaction. La modification de ces trois paramètres s'est avérée quasiment sans effet sur la composition finale du milieu.

De plus, il a été constaté que lorsque le milieu réactionnel était traité par une solution de HCl 1 M à la place d'une solution de bicarbonate de sodium (entrée 8), aucune modification significative de la composition du brut réactionnel et des intégrations du spectre RMN ^1H n'a pu être constaté.

Ceci suggère que le composé **330** n'est pas directement issu du composé **329** par attaque nucléophile d'un chlore sur l'atome de silicium du cycle avec migration du groupe triméthylsilyle (puis hydrolyse). Par contre, ces deux composés pourraient être issus d'un intermédiaire commun qui évoluerait selon deux voies différentes. Le groupe hydroxy porté par l'atome de silicium pourrait être introduit lors de l'étape d'hydrolyse. Un mécanisme de formation des composés **329** et **330** sera proposé dans la partie I.4.2.d.vi.

L'addition de triéthylamine à basse température puis d'eau après retour lent à température ambiante nous a semblé être une bonne méthode pour réaliser un traitement basique par une base de Lewis possédant un pKa équivalent à celui de l'hydrogénocarbonate de sodium (aqueux) (entrée 6 et 7). Après de telles conditions de traitement, l'analyse RMN ^1H du produit brut de la réaction a montré la présence du silacyclohexanol désiré **329** et l'absence du produit secondaire **330**. Toutefois, ce spectre RMN ^1H présente aussi de nouveaux signaux larges entre 0 et 1 ppm ainsi qu'un singulet à 1.04 ppm.

La séparation sur gel de silice conduisant à une dégradation, la distillation de ce milieu réactionnel au four à boules sous pression réduite d'une pompe à palettes ($8 \cdot 10^{-2}$ mbar) a permis de récolter le silacyclohexanol **329** entre 100 et 150 °C avec un rendement de 22 %.

Ce faible rendement ainsi que l'analyse RMN ^1H du produit brut de cette réaction laisse penser que la triéthylamine réagit avec l'intermédiaire précurseur du composé secondaire **330**, pour conduire à un ou à des composé(s) possédant une température d'ébullition plus élevée que celle du silacyclohexanol désiré **329**. En effet, en fin de distillation, un résidu conséquent reste dans le bouilleur.

Enfin, la réaction de l'aldéhyde **134** avec le tétraisopropoxyde de titane (entrée 9) a conduit, après 8 heures à -78 °C puis traitement à la triéthylamine, à une conversion de 11 % de l'aldéhyde

134 de départ en composé(s) de dégradation présentant deux singulets à 9.0 ppm et 9.3 ppm (attribués chacun à un proton).

A.4.2.d.ii : Détermination de la structure de l'alcool **329**

Les caractéristiques spectrales de l'alcool **329** sont en accord avec la structure proposée. L'attribution de certains signaux a été réalisée grâce à une expérience HSQC (figure 40). Le composé se présente ainsi :

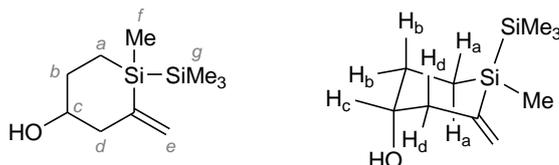


Figure 40 : Alcool **329**

- Un singulet à 0.12 ppm attribué aux 9 protons (g) du groupe triméthylsilyle et un singulet à 0.17 ppm caractéristique des protons (f) du groupe méthyle porté par l'atome de silicium,
- Un multiplet compris entre 0.74 et 0.93 ppm attribué aux deux protons (a),
- Un doublet de doublet de doublet de doublet ($J_{gem} = 13.3, 10.8, 4.5, 2.3$ Hz) à 1.82 ppm correspondant à la résonance de l'un des protons (b), probablement en position axiale,
- Un doublet de doublet de doublet de doublet ($J_{gem} = 13.3, 6.1, 6.1, 6.1$ Hz) élargi (constante W avec H_d équatorial) à 2.00 ppm qui correspondrait au second proton (b), probablement en position équatoriale,
- Un doublet de doublet ($J_{gem} = 14.2$ et 6.1 Hz) à 2.51 ppm et un doublet élargi ($J_{gem} = 14.2$ Hz) à 2.57 ppm correspondant respectivement au proton (d) axial et (d) équatorial,
- Un doublet de doublet de doublet de doublet ($J = 6.1, 6.1, 2.9, 2.9$ Hz), (signal large), à 3.90 ppm dû au proton (c) au pied du groupe hydroxy. Ces petites et moyennes valeurs de constantes de couplage notablement inférieures à 10 Hz suggèrent que ce proton (c) semble être en position équatoriale.
- Deux doublets élargis ($J = 4$ Hz) à 5.30 et 5.62 ppm attribuables aux protons éthyléniques.

Cette structure est en accord avec le fait que, d'un point de vue mécanistique, seuls les atomes d'hydrogènes allyliques du groupe méthyle appartenant au groupe isopropényle de l'aldéhyde **134** de départ sont disponibles pour entrer en interaction avec l'atome d'oxygène de la fonction aldéhyde.

A.4.2.d.iii : Etude de la structure de l'alcool **329** par modélisation moléculaire

Au vu des analyses RMN effectuées, la fonction hydroxy semble être dans une conformation de type axiale. Une étude par modélisation moléculaire nous a semblé être un bon moyen pour avoir accès à la configuration relative de la molécule.

Pour ce faire, les stabilités relatives des diastéréoisomères susceptibles de se former ainsi que leurs conformères ont été étudiées par mécanique moléculaire avec un champ de force MMFF (Merck Molecular Force Field) dans le vide. Ce champ de force présente l'avantage d'être adapté à une large gamme de molécules. Les énergies des diastéréoisomères et conformères minimisées ont été calculées à l'aide du logiciel Spartan 08 (version 1.2) (figure 41).

La configuration relative *cis* et *trans* est définie entre le groupe hydroxy et le groupe triméthylsilyle.

Les calculs d'énergie menés sur cette molécule étayent l'hypothèse d'un groupe hydroxy en position axiale. En effet, la conformation diaxiale correspondante au diastéréoisomère *trans* possède une énergie beaucoup moins importante que la conformation présentant le groupe hydroxy en position équatoriale (161 kJ/mol *versus* 172 kJ/mol). Pour le diastéréoisomère *cis*, la différence d'énergie entre les deux conformères est beaucoup moins marquée (167 kJ/mol *versus* 168 kJ/mol).

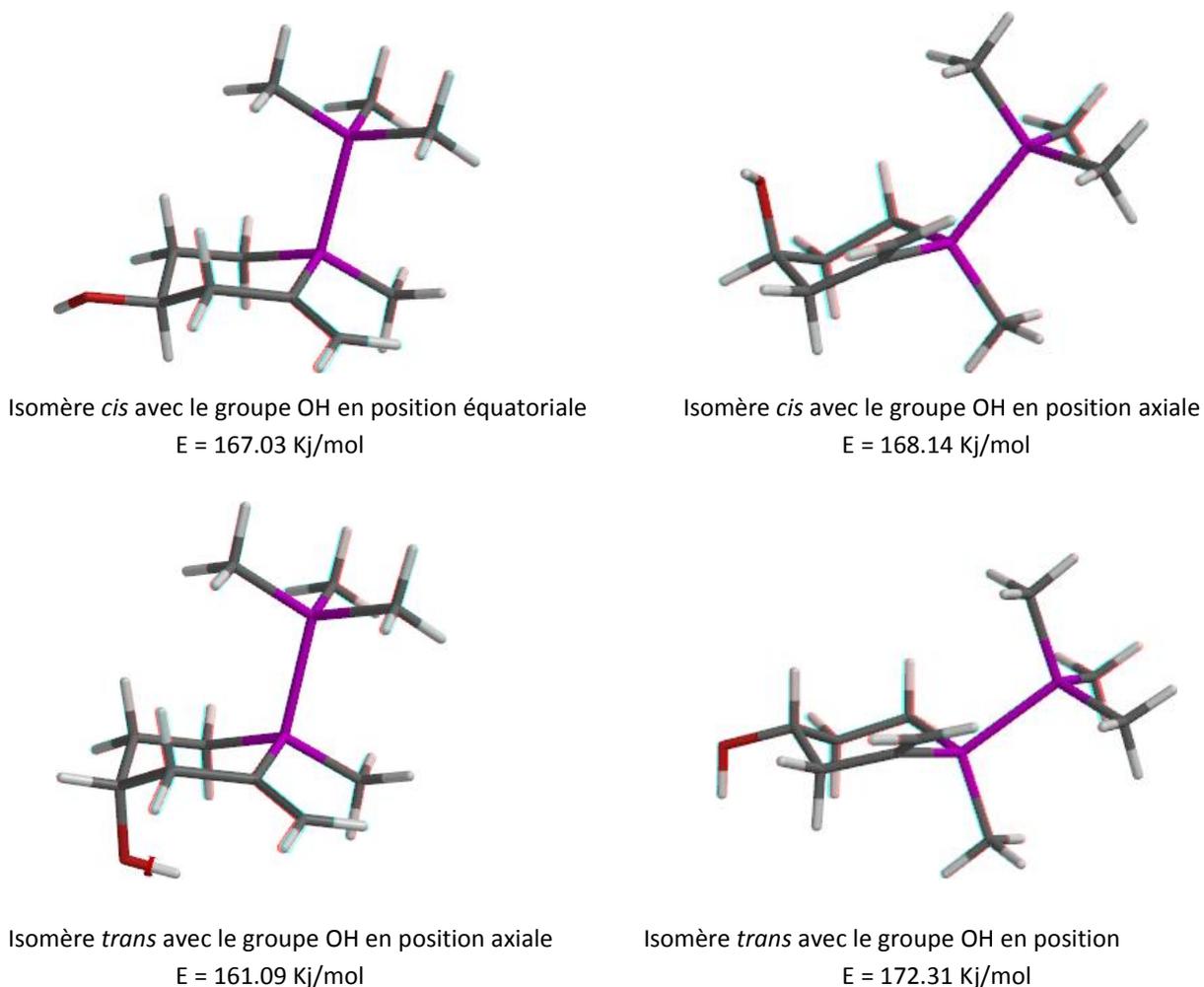


Figure 41 : Calcul des énergies relatives des deux diastéréoisomères de l'alcool 329 et de leurs conformères

Des calculs supplémentaires menés dans les mêmes conditions, et présentés en annexe, ont permis de supposer la présence d'une « interaction stabilisante » entre le groupe hydroxy en position axiale et la double liaison exocyclique. Cette interaction n'existe pas lorsque le groupe hydroxy est en position équatoriale.

D'après ces calculs, le diastéréoisomère de plus basse énergie est l'isomère *trans* possédant le groupe hydroxy en position axiale et donc le groupe triméthylsilyyle en position axiale également. Des calculs supplémentaires menés dans les mêmes conditions que précédemment ont permis de montrer que l'analogue carboné de cette molécule (par remplacement du groupe triméthylsilyyle par un groupe *tert*-butyle et en l'absence de silicium dans le squelette de la molécule), possédait le même diastéréoisomère le plus stable. La présence des atomes de silicium n'est donc pas à l'origine de ce résultat. Nous avons, de plus, pu montrer que la présence de la double liaison exocyclique en α du groupe *tert*-butyle (ou triméthylsilyyle) peut expliquer à elle seule cette observation. Ceci suggère que l'encombrement stérique, ainsi que les répulsions électroniques liés à cette double liaison exocyclique, sont à l'origine de la position axiale du groupe triméthylsilyyle.

A.4.2.d.iv : Protection de la fonction alcool du composé **329**

Pour la suite de notre travail, il était nécessaire de protéger la fonction alcool du composé **329**. Le groupe méthoxyméthyle (MOM) a été choisi car il n'est pas sensible aux conditions basiques auxquelles le disilane sera soumis lors de l'étape suivante de coupure de la liaison Si-Si.

En utilisant le produit brut issu de la réaction ène avec l'aldéhyde **134**, suivie de l'addition de triéthylamine, la réaction de protection avec le chlorure de méthoxyméthyle en présence de diisopropyléthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante a conduit, après chromatographie, au composé **133**, isolé avec un rendement de 36 % sur deux étapes (schéma 119).

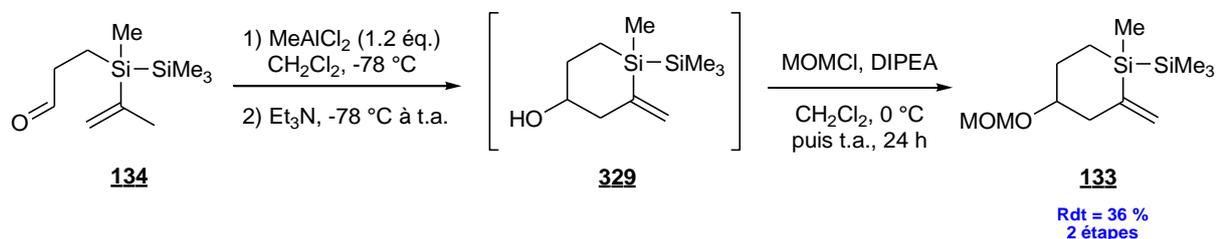


Schéma 119

Ainsi, le composé **133** est finalement obtenu avec un rendement global de 13 % sur 6 étapes à partir du 2,2-dichloro-1,1,1,2-tétramethyldisilane **224**.

Des analyses RMN ^1H et TOCSY ont permis de confirmer la structure de la molécule. Il est à noter, sur le spectre RMN ^1H du produit brut, l'apparition de deux singulets à 3.37 ppm et à 4.67 ppm

attribués aux protons du groupe OMOM. Outre l'aspect synthétique, cette étape de protection nous a permis de confirmer qu'un seul diastéréoisomère avait été synthétisé au cours de la réaction ène.

Afin de confirmer cette haute diastéréosélectivité, des analyses RMN nous ont permis de mettre en évidence un effet NOE faible, mais existant, entre les proton (b) et les protons du groupe triméthylsilyle (figure 42).

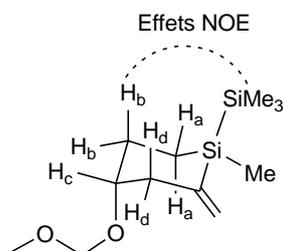


Figure 42 : Effets NOE visibles entre le proton axial H_b et le groupe triméthylsilyle sur l'alcool protégé **133**

La faiblesse de ces effets NOE peut être attribuée à l'augmentation des longueurs de liaison due à la présence des atomes de silicium dans la molécule, ce qui a pour conséquence d'augmenter la distance entre le proton H_b axial et le groupe triméthylsilyle. Pour information, cette molécule a été modélisée selon les mêmes conditions que l'alcool **329**. Dans le champ de force MMFF, la distance minimale $H_b-H(SiMe_3)$ est estimée à 2.5 Å, alors que pour son équivalent carboné la distance $H_b-H(t-Bu)$ est estimée à 2.1 Å.

A.4.2.d.v : Détermination de la structure de **330**

Le composé secondaire **330** formé lors de la réaction ène de l'aldéhyde **232**, suivie d'un traitement avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, a pu être isolé après cristallisation spontanée (16 h, -18 °C). Une analyse par diffraction des rayons X du monocristal ainsi obtenu a permis de montrer que les deux fonctions alcool sont dans une configuration relative *trans*. Le groupe triméthylsilyle est en position axiale dans une configuration relative *trans* avec le groupe hydroxy porté par l'atome de carbone (figure 43).

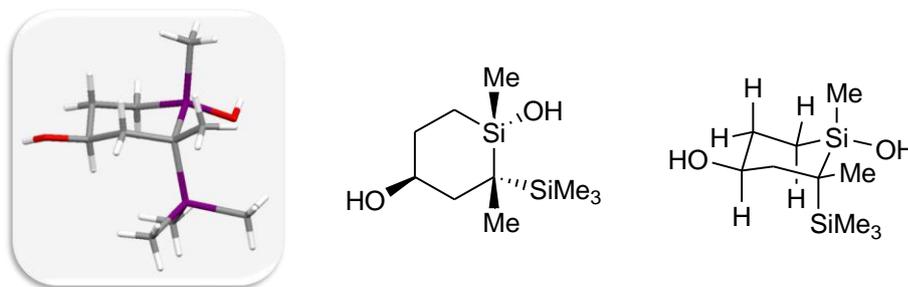


Figure 43 : Composé secondaire **330** de la réaction ène

A.4.2.d.vi : Mécanisme de formation du composé secondaire **330**

Les structures de l'alcool **329** et du composé secondaire **330** diffèrent entre autre par la position du groupe triméthylsilyle. Pour l'alcool **329**, le groupe triméthylsilyle est porté par l'atome de silicium du cycle. Dans le cas du composé secondaire **330**, il est porté par le carbone en position α du silicium du cycle. Cette observation pourrait s'expliquer par la migration du groupe triméthylsilyle de l'atome de silicium du cycle vers le carbone en α de cet atome de silicium (figure 44).

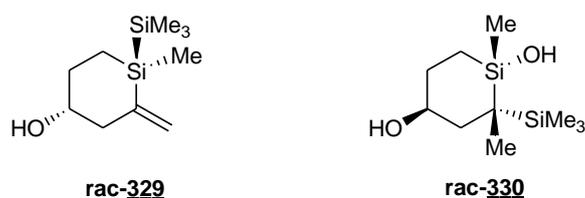


Figure 44

Il est à noter que des migrations-1,2 de groupe triméthylsilyle ont déjà été rapportées dans la littérature. Les principaux exemples sont rappelés ci-dessous :

* Migration d'un groupe triméthylsilyle porté par un atome de carbone

En 1969, Jarvie *et al.*²¹⁹ ont montré que le traitement du 2,2-didéutéro-2-hydroxyéthyl(triméthyl)silane **331** par le chlorure de thionyle (SOCl_2) ou par le tribromure de phosphore (PBr_3) conduisaient à l'halogénure attendu **333**. Toutefois, la présence de composés **334** possédant des atomes de deutérium en α de l'atome de silicium dans une proportion de 1 pour 1 avec le composé attendu est à noter. Le passage par un intermédiaire cyclique a alors été proposé pour expliquer ces résultats (schéma 120).

En 1970, Eaborn *et al.*²²⁰ ont également proposé que la réaction de solvolysse du 2-bromo-2,2-didéutéroéthyl(triméthyl)silane **335** se faisait avec assistance anchimérique du groupe triméthylsilyle pour expliquer la présence du 2-bromo-1,1-didéutéroéthyl(triméthyl)silane **336** à côté du composé de départ **335** dans le milieu réactionnel (schéma 120).

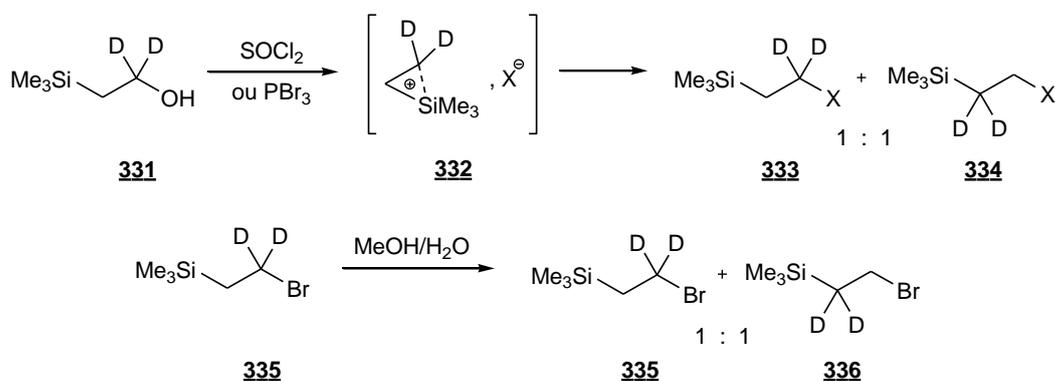


Schéma 120

Dans cette dernière publication, des études expérimentales et théoriques ont conduit à proposer la possibilité d'un équilibre entre deux carbocations **337** et **338** sans faire intervenir obligatoirement un ion ponté (schéma 121).

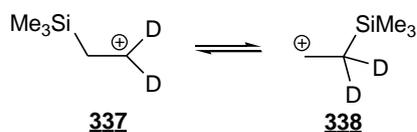


Schéma 121

Il est à noter qu'une très forte stabilisation de ces β -silylcarbocations est obtenue principalement quand l'orbitale p est coplanaire avec la liaison silicium-carbone.²²¹

* Migration d'un groupe triméthylsilylé porté par un atome de silicium

La migration-1,2 d'un groupe triméthylsilylé, initialement lié à un atome de silicium vers un atome de carbone, a été rapportée en 1958 lors du traitement du (chlorométhyl)pentaméthylsilane **339** avec AlCl_3 (schéma 122).²²²

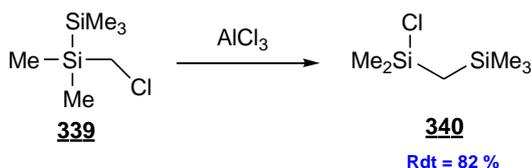


Schéma 122

D'autres exemples de migration de groupe triméthylsilylé à partir de disilanes portant des groupes CH_2Br et CH_2Cl ont ensuite été publiés. Le même type de réarrangement a également été observé à partir du (méthoxyméthyl)disilane **341**. En effet, le traitement de ce composé à -60°C par le trichloroborane semble conduire à un complexe **342** évoluant vers la formation d'un (triméthylsilylméthyl)chlorosilane **343** à température ambiante. Une attaque intramoléculaire par un atome de chlore du borane a été proposée pour expliquer cette réaction²²³ (schéma 123).

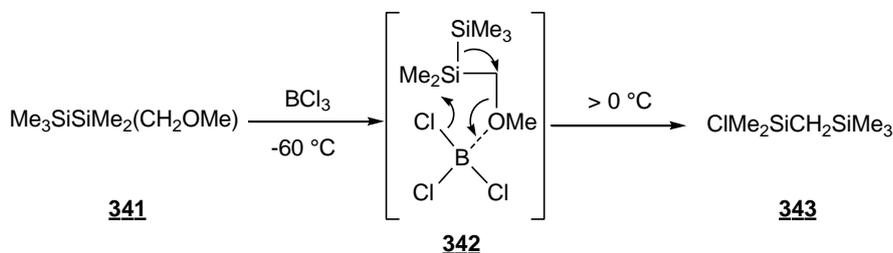


Schéma 123

Ces cas particuliers font partie d'une famille plus importante de réaction de migration d'un substituant qui peut être un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle porté par un atome de silicium d'un α -hydroxyalkylsilane ou d'un α -alkoxyalkylsilane vers un atome de carbone.²²⁴

* Migration d'un groupe triméthylsilyle porté par un atome de silicium vers un carbocation en α

Lors de la réaction de l' α -méthoxytris(triméthylsilyl)silane **344** avec le trichloroborane (BCl_3), le chlorosilane **346** a été obtenu avec migration d'un groupe triméthylsilyle. Les auteurs suggèrent un mécanisme de réarrangement proche de celui de Wagner-Meerwein faisant intervenir une étape lente d'ionisation de la liaison carbone-OMe conduisant au carbocation benzylique **345** suivie d'une étape rapide dans laquelle l'attaque nucléophile de l'atome de chlore sur l'atome de silicium central est synchrone avec la migration du groupe triméthylsilyle de l'atome de silicium vers le carbone (schéma 124).²²⁵

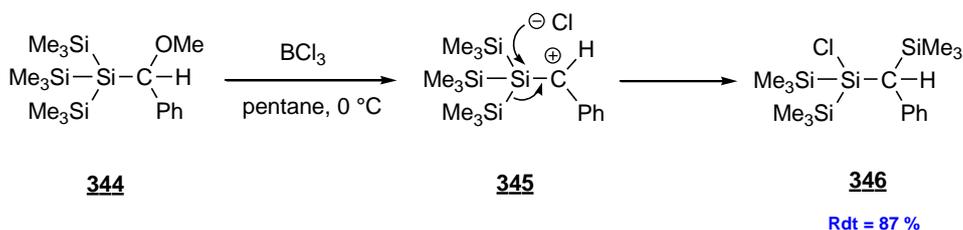


Schéma 124

Plus récemment, des réarrangements similaires ont été décrits par Oehme *et al.*²²⁶ lors du traitement d' α -hydroxyalkyltris(triméthylsilyl)silanes par HCl gazeux dans le diéthyléther. Toutefois, lors de l'hydrolyse, l'eau peut réagir avec le chlorosilane formé pour conduire au silanol correspondant. Lorsque de l'acide sulfurique concentré est utilisé comme catalyseur lors du réarrangement, l'eau éliminée dans la première étape n'est pas disponible (complexation avec H_2SO_4) et d'autres nucléophiles présents dans le milieu réactionnel (MeOH , Ac_2O , X) peuvent attaquer l'atome de silicium électrophile. Cette méthode permet aux auteurs d'accéder à des silanes fonctionnalisés, y compris des halogénosilanes (schéma 125).

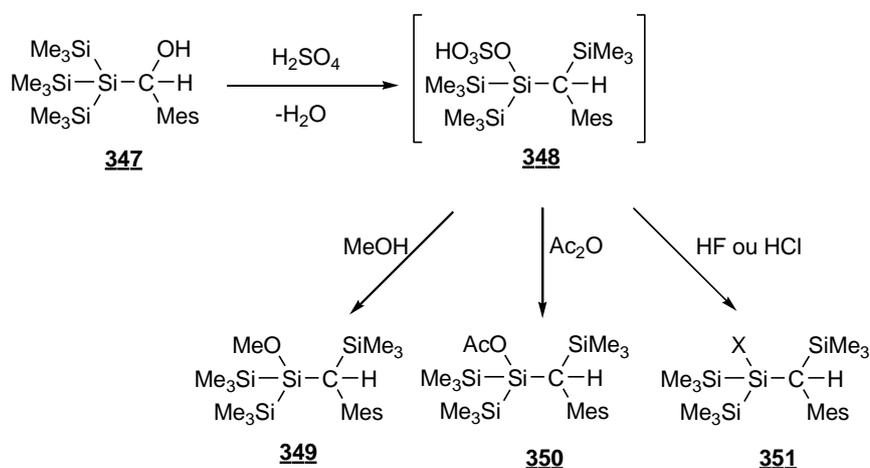


Schéma 125

Cette même équipe a rapporté que la migration-1,2 du groupe triméthylsilyle se fait également lors du traitement de dérivés du 3-tris(triméthylsilyl)silylprop-2-én-1-ol **352** par des hydroacides (schéma 126).²²⁷

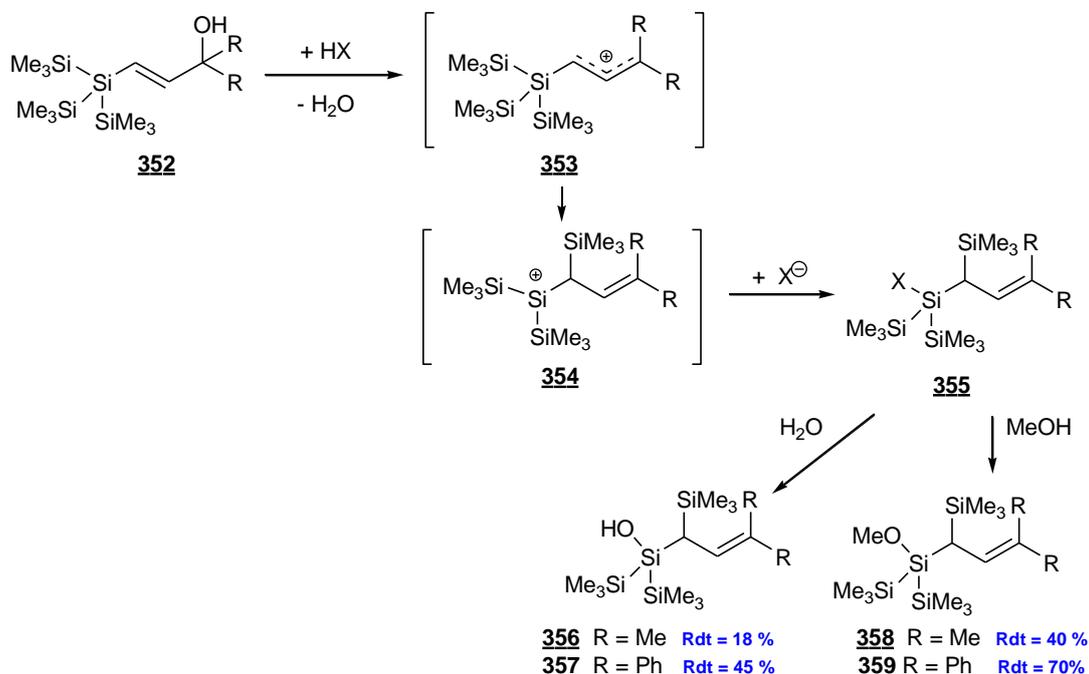
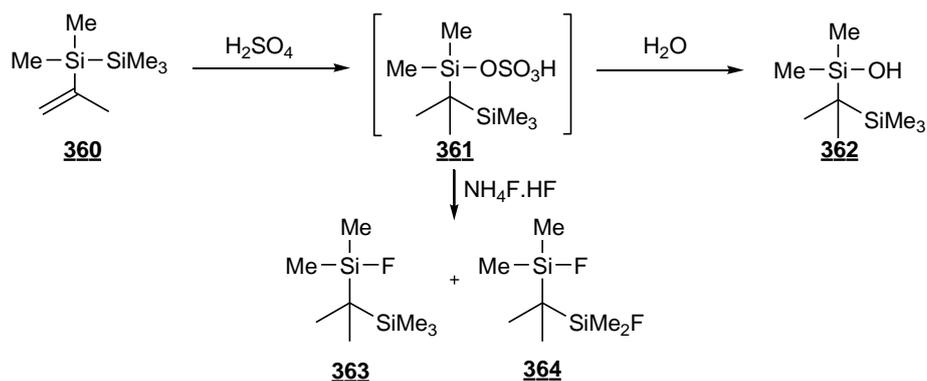


Schéma 126

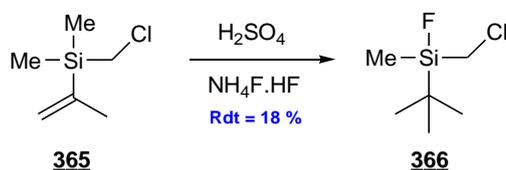
Dans ce cas, le passage par le cation silylium **354** est ici soutenu par des calculs *ab initio* qui montrent qu'un tel ion est plus stable d'au moins 10 kcal.mol⁻¹ que le carbocation **353** qui est pourtant stabilisé par délocalisation.²²⁵

De plus, des expériences de spectroscopie de masse réalisées par Jacobson *et al.*²²⁸ ont effectivement montré que conformément à des calculs théoriques, les cations silyliums sont plus bas en énergie que les carbocations α -silylés, dont ils découlent par migration-1,2. De plus, il a été déterminé que l'aptitude à la migration suit l'ordre suivant : phényle > hydrogène >> méthyle.

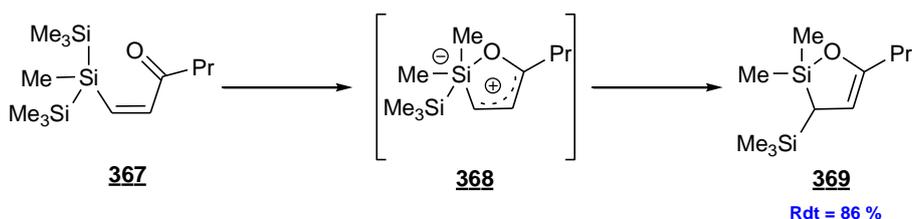
Enfin, des migrations d'un groupe triméthylsilyle porté par un atome de silicium vers un carbocation en α ont déjà été rapportées lors du traitement d'isopropényldisilanes **360** avec de l'acide sulfurique concentré.²²⁹ L'addition d'eau sur l'intermédiaire **361** dans le milieu réactionnel conduit au silanol **362**. De même, un fluorosilane **363** a été obtenu en ajoutant une source de fluorure (schéma 127).



Par analogie, il est intéressant de noter également que ce type de réarrangement avec migration d'un groupe méthyle à partir d'un isopropénysilane **365** est rapporté pour la préparation de *tert*-butylsilanes difficilement obtenus par remplacement de l'atome de chlore d'un chlorosilane par le groupe *tert*-butyle (schéma 128).²³⁰



Enfin, la pyrolyse de la 1-[(triméthylsilyl)diméthylsilyl]hex-1-én-3-one **367** à 430 °C dans un flux d'azote a conduit au dihydrosilafurane **369**. La formation d'un zwitterion suivie d'une migration-1,2 du groupe triméthylsilyl sur le carbone adjacent déficient en électrons a été proposée par Barton²³¹ pour expliquer la formation de ce produit (schéma 129).



De cette étude bibliographique quasi-exhaustive, nous proposons le mécanisme suivant pour expliquer la formation des composés **329** par réaction ène et **330** par réarrangement.

Le mécanisme de la réaction ène est souvent présenté comme une formation asynchrone de la liaison carbone-carbone suivie de la migration de l'atome d'hydrogène.^{198,200,232} Dans le cas de l'aldéhyde **134**, si nous supposons que l'état de transition est de forme chaise **370**, la formation de la liaison carbone-carbone conduirait au développement d'une charge partielle positive en α de l'atome de silicium du cycle. Seule l'approche du carbonyle en position « axiale » et de l'isopropényle avec le méthyle en position « axiale » permet d'effectuer la jonction des deux atomes de carbone si nous admettons que le mécanisme est concerté (schéma 130).

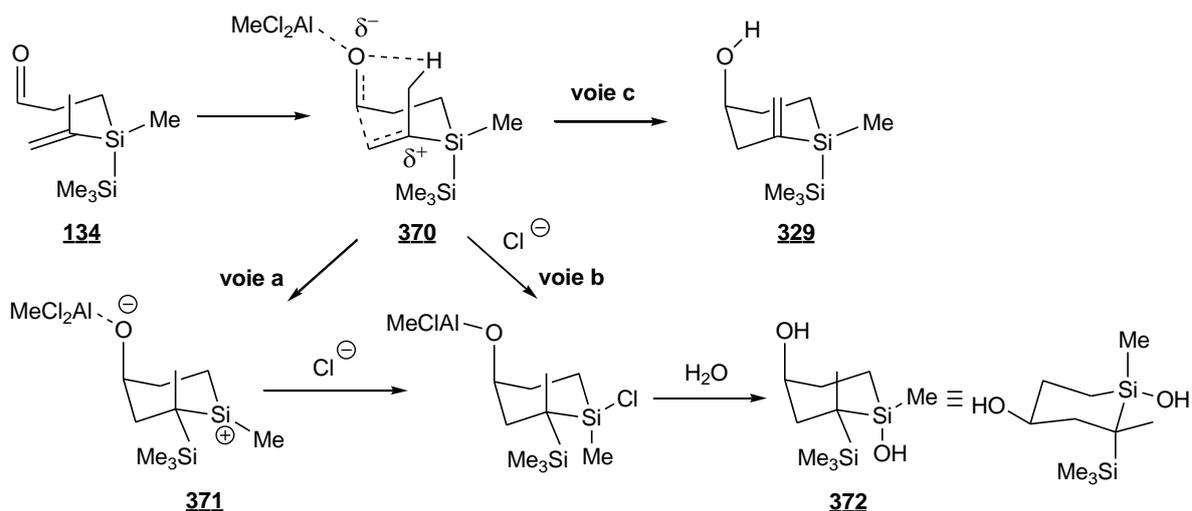


Schéma 130 : Mécanisme proposé pour expliquer la synthèse de l'alcool **329** et de **372** (précurseur de **330**)

Une forte interaction de la charge partielle positive avec la liaison Si-Si est possible si celle-ci est en position axiale. La migration du groupe triméthylsilyle serait alors possible, que ce soit sous l'action d'un ion chlorure issu de l'acide de Lewis (voie b) ou *via* un cation silylium **371** (voie a). Dans l'hypothèse d'une migration synchrone du groupe triméthylsilyle avec l'attaque nucléophile de l'ion chlorure, un chlorosilacyclohexane aurait été obtenu avec l'atome de chlore, le groupe méthyle porté par l'atome de carbone et la fonction hydroxyle en position 4 du même côté du plan du cycle. En effet, il est connu que l'hydrolyse des chlorosilanes²³³ se fait avec inversion de configuration de l'atome de silicium. Ceci permet d'expliquer la formation préférentielle ou unique du produit **330** dans lequel les deux groupes OH sont en position *trans*. Nous ne pouvons pas exclure l'hypothèse d'un passage par un ion silylium car *a priori* la formation de deux chlorosilanes diastéréoisomères serait envisagée.

Le 2-méthylidènesilacyclohexanol **329** pourrait provenir d'une évolution du même intermédiaire **370** selon le mécanisme de la réaction éne. Le produit ainsi formé présenterait le groupe triméthylsilyle et le groupe OH en *trans*, c'est-à-dire le diastéréoisomère le plus stable d'après les calculs de modélisation moléculaire.

Cependant, il n'est pas possible d'exclure que la réaction commence avec un conformère dans lequel le groupe SiMe₃ serait en position équatoriale. Il est à noter que cette conformation ne permettrait pas d'effectuer la migration du groupe triméthylsilyle sur un carbone déficient en électrons du fait du moins bon recouvrement de l'orbitale vacante avec la liaison silicium-silicium (schéma 131).

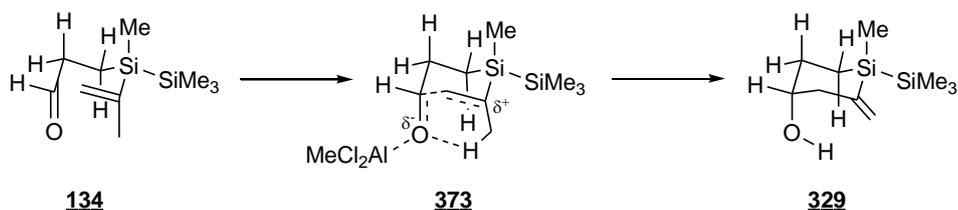
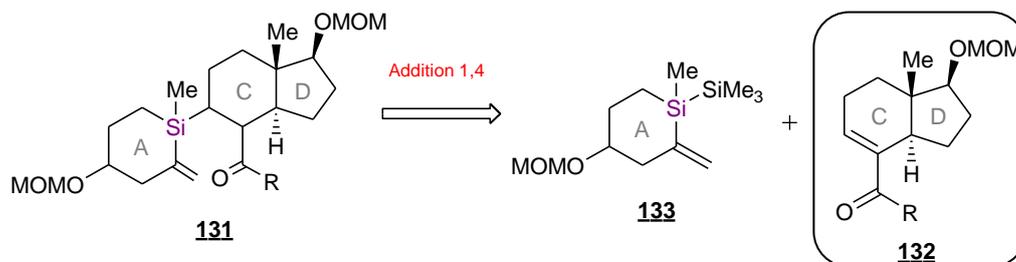


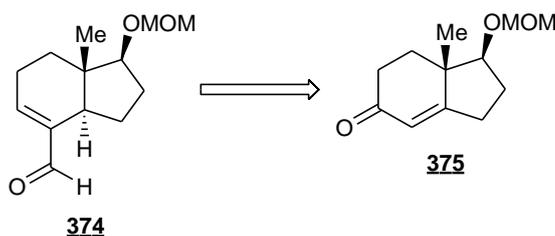
Schéma 131

B : Synthèse de la partie C&D du silastéroïde

Dans notre projet de synthèse convergente de la 10-silatestostérone, nous nous sommes également intéressés à la synthèse de la partie bicyclique C&D **132**, afin de créer dans une étape ultérieure, une liaison Si-C avec le cycle A qui pourrait être apporté par le composé **133** (schéma 132).

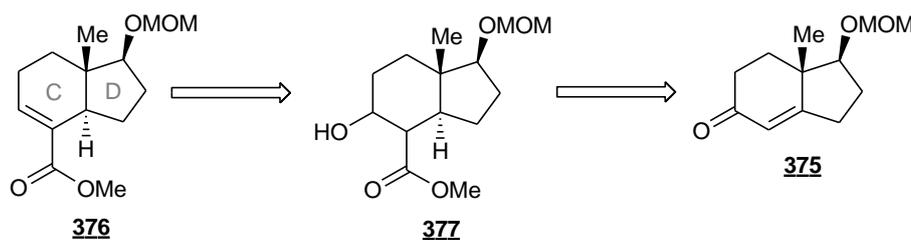


Nous avons projeté dans un premier temps d'effectuer la réaction de couplage avec l'énal bicyclique **374** dont la synthèse a été décrite par Deslongchamps *et al.* à partir de la dicétone de Hajos et Parrish (schéma 133).²³⁴



Toutefois, les essais d'addition conjuguée de silylures sur le cyclohexèncarboxaldéhyde **277** utilisé comme modèle de l'énal bicyclique C&D **374** et présentés dans le chapitre II n'ont pas été probants. En particulier les difficultés pour isoler et purifier les produits nous ont conduits à tester la réaction d'addition-1,4 sur l'ester conjugué correspondant, c'est-à-dire le cyclohexèncarboxylate de méthyle. Avec cet ester, les réactions se sont avérées plus efficaces.

Pour ces raisons, il a été choisi de synthétiser l'ester α,β -éthylénique bicyclique **376** (schéma 134).



Nous avons envisagé d'accéder à l'ester **376** à partir du β -hydroxyester **377**, intermédiaire de la synthèse de l'aldéhyde **374** proposée par Deslongchamps et son équipe.²³⁴ La transformation du groupe hydroxyle en bon groupe partant devrait permettre d'accéder à la double liaison C=C.

Ces travaux ont ainsi commencé par la synthèse de la dicétone d'Hajos-Parrish.

B.1 : Synthèse de la dicétone de Hajos-Parrish

La dicétone d'Hajos-Parrish a été préparée parallèlement sous forme racémique et énantiomériquement pur.

B.1.1 : Synthèse racémique de la dicétone d'Hajos-Parrish

En s'inspirant du protocole décrit par Hajos et Parrish, nous avons pu préparer la dicétone racémique **381** en partant de la 2-méthylcyclopentan-1,2-dione et de la but-2-énone (schéma 135).²³⁵

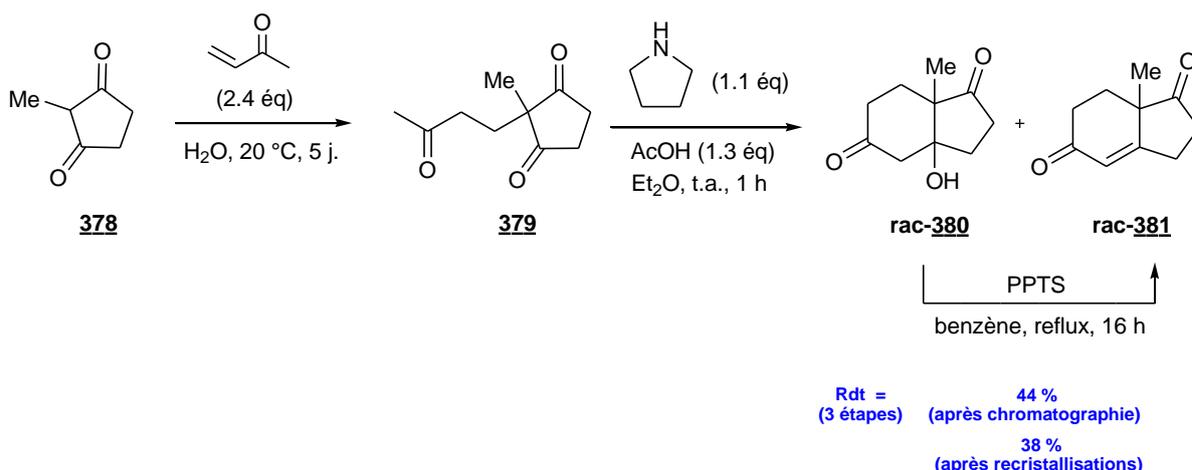


Schéma 135 : Synthèse racémique de la dicétone d'Hajos-Parrish (rac)-**381**

La réaction de la buténone avec la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione **378** dans l'eau à température ambiante pendant 5 jours a conduit exclusivement au produit d'addition de Michael **379**. En effet, l'analyse par RMN ^1H du produit brut de la réaction, présente uniquement deux singulets à 1.11 ppm et à 2.10 ppm attribuables aux groupes méthyles en α des fonctions carbonyles. Le traitement du produit brut, par un mélange de pyrrolidine et en présence d'acide acétique dans l'éther a permis d'effectuer une condensation aldolique intramoléculaire. A ce stade, une analyse par RMN ^1H du produit brut a montré un singulet à 1.34 ppm attribuable au groupe méthyle du β -cétol rac-**380**, mais également, un signal à 5.98 ppm attribuables un proton éthylénique et un

second singulet à 1.25 ppm dû aux protons d'un groupe méthyle qui montrera la présence de l'énone désirée rac-**381**. La proportion **380/381** était de 40/60 après intégration des deux singulets. La déshydratation du β -céto**l 380** en dicétone rac-**381** a été réalisée en traitant le mélange obtenu brut précédant avec du *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) dans le benzène à reflux selon les conditions opératoires de Swaminathan *et al.*²³⁶

Après purification par chromatographie sur gel de silice, la dicétone d'Hajos-Parrish racémique rac-**381** a été isolée avec un rendement global de 44 %. Deux recristallisations successives ont été nécessaires pour obtenir un produit pur. Une analyse des cristaux par HPLC en phase supercritique par une colonne chirale a montré la présence de deux énantiomères dans une proportion 50/50. Les conditions de cette analyse nous ont permis par la suite d'évaluer l'énantiosélectivité de la synthèse en série optiquement active décrite ultérieurement.

B.1.2 : Résolution cinétique par réduction enzymatique

Kodama *et al.*²³⁷ ont décrit en 2000 la résolution cinétique de la dicétone d'Hajos-Parrish racémique rac-**381** par réduction enzymatique avec de la levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*), un champignon unicellulaire microscopique contenant plusieurs enzymes.²³⁸ En particulier, ce champignon contient une alcool-déshydrogénase capable d'oxyder des alcools et de réduire des composés carbonyles. Son activité dépend d'un co-facteur, la Nicotinamide Adénine Dinucléotide sous sa forme réduite ou oxydée (NADH).

Les conditions expérimentales de cette étape de résolution cinétique par réduction enzymatique ont été reproduites pour synthétiser l'alcool (*S,S*)-**382** en utilisant de la levure de boulanger (schéma 136).

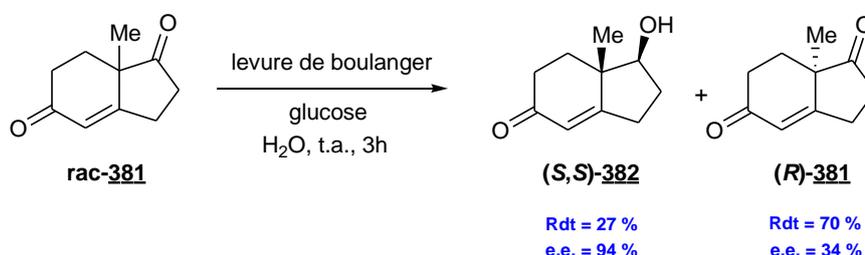


Schéma 136 : Résolution cinétique enzymatique

La levure de boulanger est tout d'abord incubée dans l'eau en présence de glucose pendant 30 minutes pour provoquer la fermentation alcoolique. Puis la dicétone d'Hajos-Parrish racémique

rac-**381** dissoute dans l'éthanol est introduite et le mélange est agité à température ambiante pendant 3 h. L'analyse par RMN ^1H du mélange brut a montré la présence d'un singulet à 1.16 ppm attribuable aux hydrogènes du groupe méthyl de l'alcool de réduction et un singulet à 1.25 ppm correspondant au protons du groupe méthyle de la dicétone. L'intégration relative de ces deux singulets montre une proportion **382/381** de 23/77. Les puretés énantiomériques de ces deux composés ont été déterminées par HPLC en phase supercritique sur colonne chirale. Avec un temps court de réaction, l'alcool de réduction (*S,S*)-**382** est obtenu avec une assez bonne pureté optique ($e.e._{(S,S)} = 94\%$), mais avec un rendement très modeste, et la cétone résiduelle (*R*)-**381** est faiblement enrichie en énantiomère R ($e.e._{(R)} = 34\%$).

Après purification du produit brut sur gel de silice, l'alcool de réduction (*S,S*)-**382** et la dicétone d'Hajos-Parrish enrichie en énantiomère (*R*)-**381** ont alors été isolés avec des rendements respectifs de 27 % et de 70 %.

Cette méthode de synthèse peut être envisagée pour obtenir la dicétone **381** optiquement active. Cependant, il serait nécessaire de pousser la conversion notablement plus loin que 50 % de conversion. En effet la pureté optique de l'alcool de réduction **382** n'est que de 94 % après 30 % de conversion, ce qui montre que l'énantiosélectivité de cette réaction n'est pas très élevée.

B.1.3 : Synthèse de la dicétone d'Hajos-Parrish en série énantiosélective

Swaminathan *et al.*²³⁶ ont rapporté en 2001 une voie de synthèse énantiosélective de la dicétone d'Hajos-Parrish **381** par annélation asymétrique de Robinson employant la (*S*)-proline comme organocatalyseur. Cette séquence réactionnelle comprend 3 étapes semblables à la synthèse racémique : addition de Michael/condensation aldolique intramoléculaire/déshydratation.

En s'inspirant protocole décrit par ces auteurs la dicétone d'Hajos-Parrish énantiomériquement enrichie (*S*)-**381** a pu être réalisée (Schéma 137).

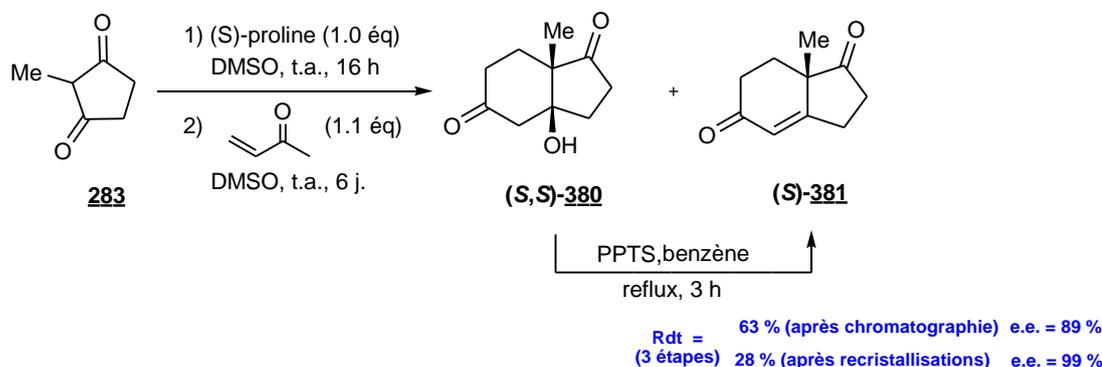


Schéma 137: Synthèse énantiosélective de la dicétone d'Hajos-Parrish (*S*)-**381**

La réaction de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione **378** avec la (*S*)-proline dans du DMSO à température ambiante pendant 16 heures dans un premier temps, suivi d'une addition de butèn-2-one, toujours à température ambiante dans un second, conduit à un mélange de β -céto (*S,S*)-**380** et d'énone désirée (*S*)-**381** dans une proportion **380/381** de 28/72 d'après les intégrations du spectre RMN ^1H . Le mélange brut est ensuite traité par le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) dans le benzène à chaud pour réaliser la conversion totale du β -céto (*S,S*)-**380** en dicétone d'Hajos-Parrish (*S*)-**381**.

Après purification du produit brut par chromatographie sur de gel de silice, la dicétone d'Hajos-Parrish énantiomériquement enrichie (*S*)-**381** a été isolée avec un rendement global de 63 %. Après deux recristallisations successives, l'excès énantiomérique mesuré par HPLC en phase supercritique sur colonne chirale était supérieur à 99 %.

Cette séquence, réalisée avec 6 g de cyclopentanedione **378** a permis de préparer la dicétone, (*S*)-**381** avec un rendement global de 27 %.

B.2 : Fonctionnalisations

B.2.1 : Par réduction sélective puis protection

Deslongchamps *et al.*²³⁹ ayant montré que les conditions « traditionnelles » de réduction des carbonyles en présence de borohydrure de sodium dans un alcool (MeOH, EtOH) à basse température (de 0 °C à -15 °C) suffisent à réaliser la réduction de la dicétone d'Hajos-Parrish de façon totalement régio- et stéréo-sélective (le méthyle imposant la face d'attaque du carbonyle), il a été décidé de reproduire ces conditions sur la dicétone d'Hajos-Parrish énantiomériquement pur (*S*)-**381**. La réaction a été réalisée en présence d'un très léger excès de NaBH₄ dans l'éthanol à -15 °C pendant 4 h. Après traitement du mélange réactionnel en milieu acide, l'alcool brut (*S,S*)-**382** a été isolé avec un rendement quantitatif. Une analyse par RMN ^1H du produit brut ainsi obtenu a montré la présence exclusive de l'alcool de réduction (*S,S*)-**382**. Il ne présente qu'un seul singulet à 1.16 ppm dû aux protons du groupe méthyle, alors que le déplacement chimique du groupe méthyle de son diastéréoisomère (*S,R*) est de 1.12 ppm (schéma 138).²⁴⁰

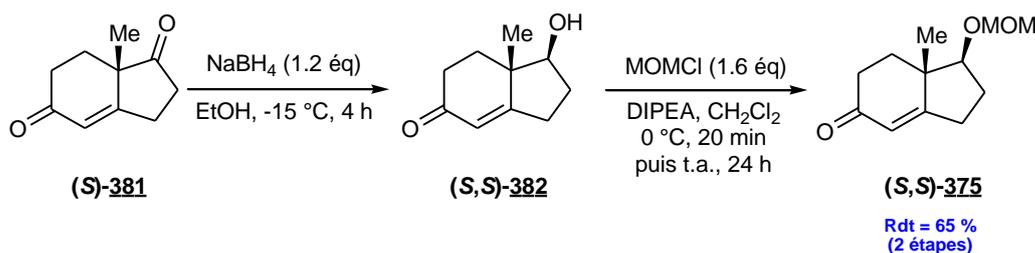


Schéma 138 : Réduction/éthérification de la dicétone d'Hajos-Parrish

Afin de protéger la fonction alcool, ainsi générée, par un groupe protecteur résistant aux conditions opératoires qui seront utilisées ultérieurement, l'alcool de réduction brut (*S,S*)-**382** a été traité par le chlorure de méthoxyméthyle (MOMCl) distillé en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) dans le dichlorométhane à 0 °C pendant 20 min.²³⁴ Le composé (*S,S*)-**375** désiré a pu être obtenu après 24 h d'agitation à température ambiante (schéma 138). Une analyse RMN ¹H du produit brut a montré la présence des signaux caractéristiques du groupe protecteur méthoxyméthyle (CH₂-O-CH₃) de l'éther (*S,S*)-**375**, un singulet à 3.38 ppm (protons du groupe méthoxy) et deux doublets d'un système AB à 4.67 ppm attribuables aux protons du groupe -CH₂-O). Cependant, la conversion de l'alcool (*S,S*)-**382** n'étant pas totale (90 %), la purification du produit brut sur gel de silice a conduit au composé (*S,S*)-**375** avec un rendement global de 65 % sur deux étapes (à partir de la dicétone (*S*)-**381**).

B.2.2 : Carboxylation en α de l'énone puis estérification

Plusieurs publications rapportent, la réaction de carboxylation en α d'une cétone conjuguée suivie d'une estérification. En particulier Micheli *et al.*²⁴¹ en 1975, Kende *et al.*²⁴² en 1985, Deslongchamps *et al.*²³⁴ mais aussi par Williams *et al.*²⁴³ en 2002 ; ont travaillé sur des dérivés de l'hydroxybicyclo-énone **382** avec différents groupes protecteurs.

En s'inspirant des protocoles rapportés par ces auteurs plusieurs essais de carboxylation en α suivi d'une estérification pour synthétiser l'ester (*S,S*)-**384** ont été réalisés. Cette réaction, *a priori* évidente à réaliser, s'est avérée plus difficile à reproduire. Les conditions générales sont décrites dans le schéma 139.

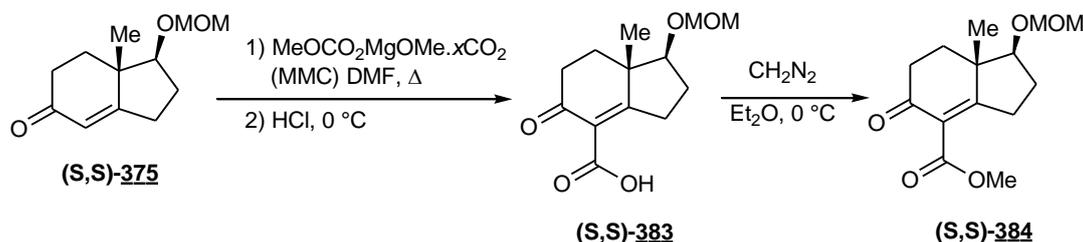


Schéma 139 : Carboxylation en α suivie d'une estérification de l'éther (*S,S*)-**384**

Généralement, l'énone (*S,S*)-**375** a été traitée à chaud avec une solution commerciale de carbonate de méthyle et de méthoxymagnésium (3.5 équivalents, MMC ou réactif de Stiles²⁴⁴) dans le DMF. Après refroidissement, le milieu réactionnel a été acidifié et l'acide carboxylique ainsi généré a été extrait avec du diéthyléther. Son estérification a été effectuée par addition d'une solution de

diazométhane dans le diéthyléther. Il est à noter que la formation de l'acide α,β -éthylénique (S,S)-**383** se réaliserait lors de l'étape d'hydrolyse acide (schéma 139).

Bien que le mécanisme de cette réaction de carboxylation d'énone ne soit pas complètement explicité dans la littérature, il peut se dérouler comme indiqué ci-dessous (schéma 140).

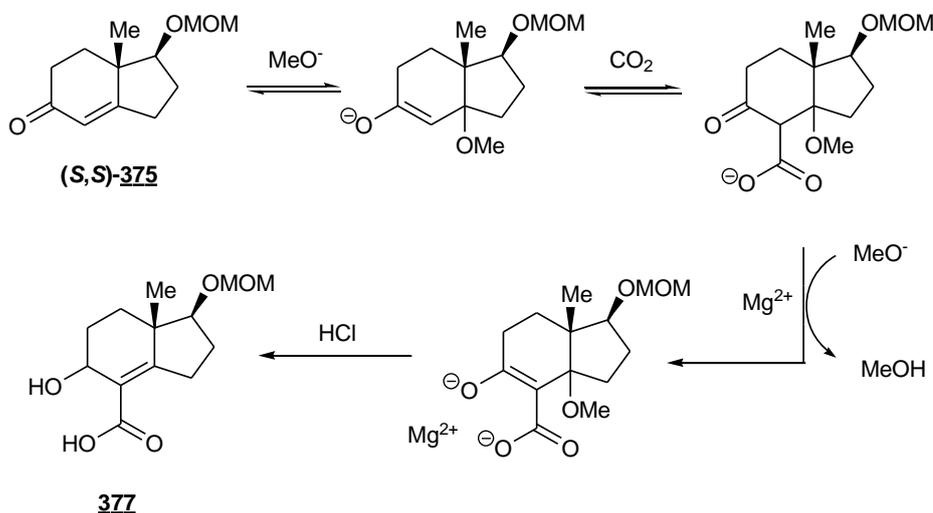


Schéma 140 : Introduction d'une fonction carboxylate en α de la cétone conjuguée

Tout d'abord, une addition-1,4 de méthanolate issu du MMC conduit à un énolate. Ce dernier devrait réagir avec du CO_2 issu du MMC pour conduire à un carboxylate. L'énolisation de ce β -cétocarboxylate par action d'une seconde molécule de méthanolate peut conduire à un chélate de magnésium. La formation de ce chélate d'anion doublement chargé déplacerait les équilibres.

En effet, le produit de carboxylation ne se forme généralement pas en utilisant du méthanolate de sodium en présence de CO_2 . D'autre part, l'élimination de méthanol favoriserait également la formation du chélate.

Concernant le MMC, Stiles a rapporté les deux équilibres suivants, en obtenant le MMC en faisant buller du CO_2 , dans une solution de méthanolate de magnésium (schéma 141).²⁴⁴

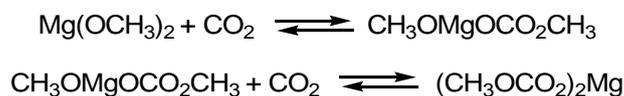


Schéma 141

Les proportions relatives des trois dérivés du magnésium dépendent de la pression partielle du CO_2 (p_{CO_2}). A température ambiante, la forme $(\text{CH}_3\text{OCO}_2)_2\text{Mg}$, qualifiée de « non réactive » par l'auteur, est présente dès que p_{CO_2} dépasse 200 mbars. Quand $p_{\text{CO}_2} \sim 400$ mbars, elle représente environ 50 % du mélange. Cette solution de MMC est donc une manière d'obtenir simultanément du méthanolate de magnésium et du CO_2 .

La réaction de carboxylation a été généralement effectuée sous courant d'argon afin de faciliter la formation du chélate de magnésium par entrainement du méthanol formé dans la dernière étape. Il est à noter que ce courant d'argon entraine également le CO₂.

Le tableau ci-dessous résume les différentes conditions opératoires de carboxylation en α de l'énone (*S,S*)-**375** suivi de la réaction d'estérification avec du diazométhane, testées au laboratoire (schéma 142).

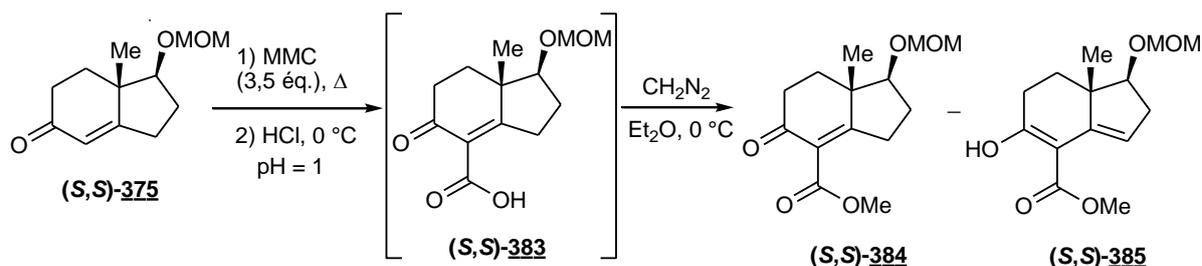


Schéma 142

	Conditions expérimentales				Analyses RMN ¹ H			Rdts isolés (%)	
	Solvant	T (°C)	Gaz	Durée	Conv	384	385	384	385
1	DMF	125	1) Flux d'Ar 2) Flux de CO ₂ 3) Flux d'Ar 4) Flux de CO ₂	2 h 5 min 1 h 15 min	-	-	-	20	13
2	x	125	1) Flux de CO ₂ 2) Flux de CO ₂ 3) Flux d'Ar	Élévation de la temp. 15 min 1 h15 min	84	53	47	38	27
3	x x DMF	120	1) Flux d'Ar 2) Flux de CO ₂ 3) Flux Ar	Élévation de la temp. 5 min 2 h25	100	80	20	49	0
4	x* x*	90	1) Flux d'Ar 2) Flux de CO ₂ /Ar 3) Sous Ar	Élévation de la temp. 10 min 2 h30	100	60	40	Rdt brut (%)	
		90						81	
5	x*	120	1) Flux d'Ar 2) Flux de CO ₂ /Ar 3) Sous Ar	Élévation de la temp. 10 min 2 h30	100	68	32	69	
6	DMF	120	1) Sous Argon 2) Flux de CO ₂ /Ar 3) Flux de CO ₂ /Ar	De t.a. à 105 °C De 105 °C à 120 °C 10 min	100	77	23	98	
7	DMF	120	1) Barbotage de CO ₂ 2) Flux d'Ar 3) Flux de CO ₂	10 min 1 h 20 min	100	77	23	67	

Tableau 20 : Conditions opératoires de la carboxylation en α de la fonction énone suivi de la réaction d'estérification *in situ* (* seul 2.75 équ. de MMC ont été ajoutés).

Le premier essai du tableau 20 (entrée 1) a été commencé selon les conditions décrites par Micheli en 1975.²⁴¹ Le ballon de la réaction a été immergé dans un bain préchauffé à 125 °C et en maintenant un courant d'argon tout au long du chauffage. Après 2 h de réaction comme décrit par les auteurs, l'examen du milieu réactionnel par CCM a montré la présence très majoritaire de l'énone de départ (*S,S*)-**375**. Un courant de CO₂ a alors été introduit pendant 5 min puis le chauffage sous courant d'argon a été repris pendant 1 h. L'examen par CCM a montré la présence d'environ 50 % d'un composé plus polaire (vraisemblablement un acide céto-carboxylique). Le courant de CO₂ a été rétabli pendant 15 minutes, ce qui a permis une conversion totale l'énone de départ (*S,S*)-**375**.

Le traitement du milieu réactionnel a ensuite été réalisé selon les conditions de Covey *et al.*²⁴³ par acidification à pH = 1 et après extraction avec du diéthyléther, la phase organique séchée sur Na₂SO₄ a été traitée avec une solution de diazométhane dans le diéthyléther. L'examen par CCM a montré la présence principalement de deux produits qui ont été séparés par chromatographie sur gel de silice. L'ester désiré (*S,S*)-**384** a ainsi été obtenu avec un rendement de 20 %. Le spectre RMN ¹H du second composé, isolé avec un rendement de 13 %, a montré un signal à 5.71 ppm, dû à un proton oléfinique et un signal à 13.06 ppm attribuable au proton d'un énol.

Ces deux composés conduisent par hydrogénation au même produit. Ceci nous a permis de proposer une structure (*S,S*)-**385** tautomérique du céto-ester (*S,S*)-**384** pour le second composé et d'éliminer l'hypothèse d'une carboxylation en α de l'énone qui aurait conduit à un composé **387** dont le spectre RMN ¹H de la forme énol pourrait être voisin de celui observé (schéma 143).



Schéma 143

Nous avons pensé que l'immersion du ballon réactionnel dans un bain préchauffé à la température désirée devrait favoriser le départ du CO₂ du milieu réactionnel et ainsi ralentir ou défavoriser la formation des produits de carboxylation. Les autres expériences ont donc été menées en immergeant le ballon réactionnel (contenant : le composé de départ, la solution de MMC dans le DMF) dans un bain d'huile à température ambiante, puis le chauffage a été démarré pour atteindre la température désirée.

Dans l'expérience de l'entrée 2, la réaction a été effectuée à concentration plus élevée en utilisant uniquement la solution 2M de MMC dans le DMF et le mélange réactionnel a été maintenu sous flux de CO₂ pendant l'élévation de température jusqu'à 125°C puis pendant 15 minutes

supplémentaires. Le chauffage a ensuite été poursuivi pendant 1h15 supplémentaire sous flux d'argon. Après acidification, extraction et traitement avec du diazométhane, le spectre RMN ^1H du produit brut de la réaction montrait la présence, principalement, des deux esters (*S,S*)-**384** et (*S,S*)-**385** dans la proportion **384/385** : 53/47. Après chromatographie, ceux-ci ont été isolés avec des rendements environ doubles de ceux obtenus précédemment.

Dans l'entrée 3, nous avons repris les conditions de dilution du 1^{er} essai. La température du mélange réactionnel a été amenée à 120°C sous courant d'argon puis celui-ci a été remplacé par un courant de CO_2 pendant 5 minutes et le chauffage a été poursuivi sous argon pendant 2h25. En utilisant ces conditions et après traitement des acides ainsi formés par du diazométhane, le spectre de RMN ^1H du produit brut a montré la présence d'un mélange des deux même esters **384** et **385** dans la proportion **384/385** : 80/20 et après chromatographie l'ester (*S,S*)-**384** a été isolé avec un rendement de 49%.

Nous avons rappelé que la position des équilibres entre les différentes formes du MMC dépendait de la pression partielle de CO_2 . En particulier, la forme $(\text{CH}_3\text{OCO}_2)_2\text{Mg}$ apparaît principalement quand la pression partielle de CO_2 est supérieure à 400 mbars. D'après le mécanisme proposé, ce n'est pas cette forme qui est directement impliquée, et il nous a donc semblé intéressant de tester les réactions avec une pression partielle de CO_2 plus faible. Nous avons essayé de travailler en mélangeant un flux d'argon et un flux de CO_2 de débits voisins. Dans ces conditions, la pression partielle de CO_2 devrait se rapprocher de 500 mbars.

Deux expériences (entrées 4 et 5) ont été menées en parallèle en utilisant 2.75 équivalents de MMC, sans dilution de la solution commerciale. Les mélanges réactionnels ont été amenés sous argon respectivement à 90 et 120 °C, puis le mélange argon/ CO_2 a été injecté pendant 10 minutes, puis le chauffage été maintenu respectivement à 90 et 120°C pendant 2h20 sous argon. L'examen par CCM des milieux réactionnels a montré que la réaction à 90°C avait laissé le composé de départ inchangé alors qu'à 120°C celui-ci avait été totalement consommé.

Après acidification de la réaction effectuée à 120°C, extraction et traitement avec du diazométhane, un mélange des deux esters **384** et **385** dans la proportion **384/385** : 60/40 a été isolé avec un rendement en produit brut de 69 %.

Parmi les essais effectués, le meilleur rendement en ester bruts (98 %) a été obtenu en utilisant 3.5 équivalents de MMC en solution environ 1 M dans du DMF. Le mélange avait été chauffé sous argon jusqu'à 105°C, en présence d'argon/ CO_2 jusqu'à 120°C (10 minutes), puis de nouveau pendant 10 minutes à 120°C (entrée 6).

Dans un dernier essai de réaction, le flux de CO₂ a été remplacé par un barbotage le CO₂ dans le milieu réactionnel préalablement amené à 120°C sous argon, puis chauffé sous argon pendant 1 heure.

L'analyse par CCM, après hydrolyse d'un échantillon du milieu réactionnel a montré qu'il restait encore de l'énone de départ (*S,S*)-**375**. Cette dernière a pu être totalement consommée en répétant 2 fois l'introduction d'un flux de CO₂ pendant 10 minutes, suivi de 10 minutes de chauffage sous argon. Après toutes ces opérations, le rendement en esters **384** et **385** bruts n'était que de 67%.

Conclusion

Il ressort qu'avec les masses de réactifs utilisées, nous avons été incapables de préparer les esters **384** et **385** en absence d'un flux de CO₂. L'optimisation des conditions de cette réaction demanderait un travail beaucoup plus important. Les points clés à la réussite de cette réaction sont qu'elle doit être effectuée au-delà de 90°C et en présence d'un flux de CO₂.

B.2.3 : Hydrogénation

Une réaction de carboxylation de l'énone (*S,S*)-**375** a été effectuée avec du MMC (2.75 équivalents) dans le DMF à 120°C sous un flux d'argon/CO₂ pendant 30 minutes suivie de 15 minutes de chauffage toujours à 120°C sous argon. Après acidification du mélange réactionnel préalablement refroidit et traitement des acides ainsi formés par du diazométhane, un mélange des esters **384** et **385** dans le rapport **384/385** : 60/40 a été isolé. Le produit brut de cette réaction en solution dans l'éthanol a été mis sous atmosphère d'hydrogène en présence de palladium sur sulfate de barium (schéma 144).

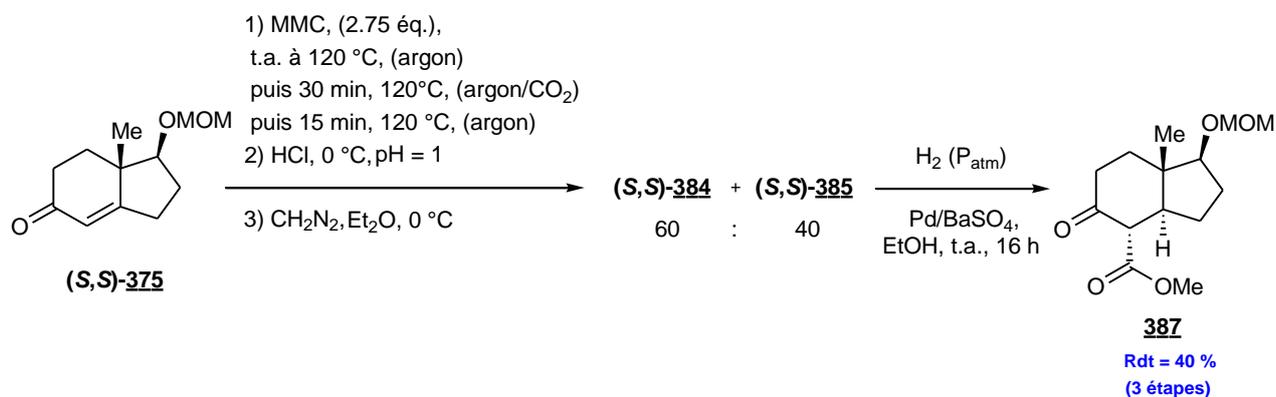


Schéma 144

Après 16 heures à température ambiante, le spectre de RMN ¹H du produit brut a montré l'absence des deux esters de départ **384** et **385** et la présence du seul composé **387**. Après

chromatographie sur gel de silice, ce céto-ester **387** a été isolé avec un rendement de 40 % pour les 3 étapes. Il est à noter que ce rendement moyen est principalement dû à la réaction de carboxylation que nous ne maîtrisons pas correctement.

La jonction de cycle *trans* de ce composé bicyclique **387** est attribuée du fait que ce composé a été utilisé par Deslongchamps *et al.* pour préparer des stéroïdes possédant une jonction de cycle *trans* entre les cycles C et D.

Il est à noter, la présence dans le spectre de RMN ^1H du céto-ester **387** d'un doublet à 3.38 ppm avec une constante de couplage de 13 Hz attribuable au proton lié au carbone porteur du groupe CO_2Me . Cette constante indique que l'angle dièdre de cet hydrogène avec l'hydrogène en jonction des cycles est d'environ 0° (ou 180°). En supposant une conformation chaise du cyclohexane, seule la position équatoriale du groupe CO_2Me permet d'atteindre cette condition correspondant aux deux hydrogènes en configuration relative *trans*. Il y aurait donc eu épimérisation par tautomérisation de l' α,β -cétoester, juste après l'hydrogénation qui doit conduire au composé avec le groupe ester en position axiale.

B.2.4 : Réduction de la fonction cétone

En s'inspirant du protocole décrit par Deslongchamps *et al.*,²³⁴ le diastéréoisomère majoritaire pur de l'ester **387** a été traité par du borohydure de sodium afin de réduire la fonction cétone restante (schéma 145).

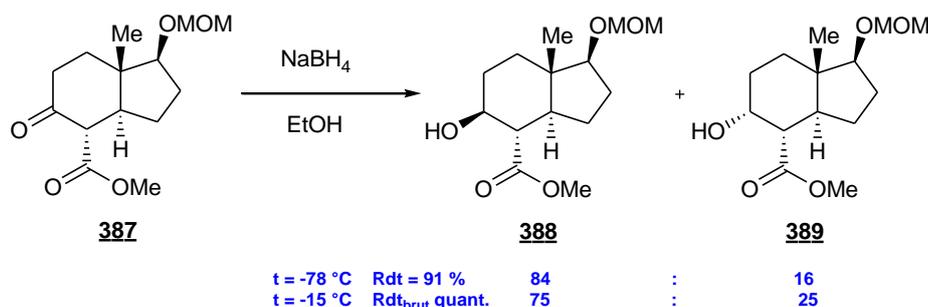


Schéma 145

Après 1 heure de réaction avec 1.1 équivalents de NaBH_4 dans l'éthanol à -15°C , le produit brut est obtenu avec un rendement quantitatif. L'analyse RMN ^1H du produit brut a montré la présence de deux épimères **388** et **389** dans la proportion **388/389** : 75/25.

Dans les conditions décrites par Deslongchamps à -78°C , un second équivalent de NaBH_4 a dû être ajouté après 2 h de réaction afin d'obtenir une conversion totale. L'analyse RMN ^1H du produit brut montre que la réaction s'est effectuée avec une grande diastéréosélectivité, la

proportion étant de **388/389** : 84/16. Ces hydroxyesters **388** et **389** ont été isolés sur gel de silice avec un rendement de 91 %. Le spectre RMN du diastéréoisomère majoritaire présente un triplet à 2.4 ppm ($J = 10.5$ Hz) attribué au proton en α de la fonction ester et suggère que ce proton est en position équatoriale.

Il est à noter que les configurations relatives du carbone porteur du groupe CO_2Me et du carbone porteur du groupe OH du cétoester **388** et de son épimère **389** n'ont, à notre connaissance, pas été rapportées par le groupe de Deslongchamps.

B.2.5 : Mesylation de la fonction alcool puis élimination

La réaction de méthylation des alcools épimères **388** et **389** a été réalisée en vue d'effectuer une élimination. Un mélange 75/25 (**388/389**) de ces alcools a été traité par du chlorure de mésyle, et de la triéthylamine dans le dichlorométhane à 0°C. Après 2 h de réaction, une analyse CCM a montré une conversion complète des alcools de départ.

En vue de réaliser l'étape d'élimination, du DBU a ensuite été ajouté au mélange réactionnel, sans isoler les mésylates intermédiaires, en suivant les conditions de Taber *et al.* (schéma 146).²⁴⁵

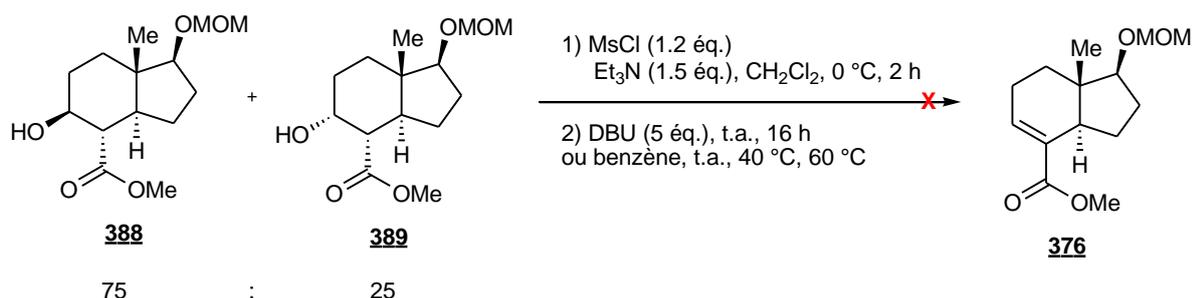


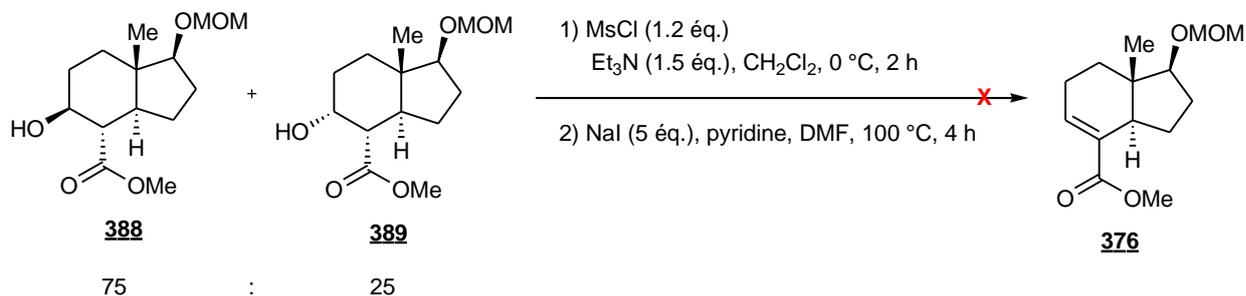
Schéma 146

Après 16 heures de réaction à température ambiante, le spectre RMN ¹H a montré la présence de deux mésylates épimères dans la proportion 75/25, identique à celles des alcools de départ **388** et **389**. Aucune réaction d'élimination ne s'est donc produite.

Après évaporation du milieu réactionnel précédant, le produit brut est a été repris dans le benzène selon les conditions d'Asakawa *et al.*²⁴⁶ Même après 8 heures de chauffage à 60 °C, le spectre RMN 1H n'a pas montré de signal d'un proton éthylénique, bien que la proportion des deux mésylates épimères ait été modifiée. (majoritaire/minoritaire : 66/33).

Après méthylation des alcools **388** et **389**, dans les conditions décrites précédemment, le mélange brut est filtré pour éliminer les sels d'ammonium. Le produit brut est chauffé à 100 °C en

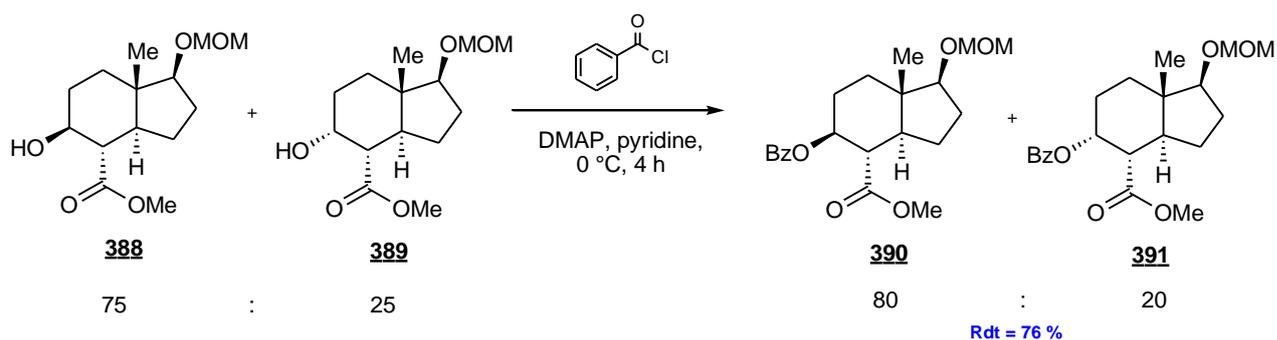
présence de iodure de sodium et de pyridine dans le DMF selon les conditions rapportées par Deslongchamps *et al.*,²³⁴ Arsényiadis *et al.*²⁴⁷ et Uskokovic *et al.*²⁴⁸ (schéma 147).



Après 2 h de réaction à 100 °C, le spectre RMN ¹H a montré que le mésylate minoritaire a été totalement transformé, sans apparition du signal d'un proton éthylénique. Le mésylate majoritaire est resté inchangé même après 6 heures de chauffage à 100 °C. De plus aucun signal attribuable à un proton lié à un carbone porteur d'un atome d'iode n'est observé. Cette observation laisse penser que la réaction de S_N2 avec NaI ne se fait pas avec le mésylate majoritaire. Il est possible que l'hydrogène du carbone portant le groupe CO₂Me ne soit pas en position antipériplanaire par rapport au groupe partant.

B.2.6 : Protection de la fonction alcool via des benzoates puis élimination

La réaction du chlorure de benzoyle sur les alcools épi-mères **388** et **389** (75/25) a été réalisée selon les conditions décrites par Asakawa *et al.*²⁴⁶ en présence de 4-(N,N)-diméthylaminopyridine (DMAP) dans la pyridine à 0°C (schéma 148).



Après 4 h de réaction, une conversion totale des alcools épi-mères de départ **388** et **389** est constatée par CCM. L'analyse par RMN ¹H du produit brut a mis en évidence la présence de deux épi-mères **390** et **391** dans la proportion **390/391** : 80/20. Ceux-ci ont été isolés avec un rendement de 76 %.

Afin de réaliser l'étape d'élimination, une fraction issue de la purification par chromatographique précédente et contenant un mélange 50/50 des deux épimères **390/391**, a été mise en réaction à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, avec 1.2 équivalents diisopropylamide de lithium (LDA) dans du tétrahydrofurane. Puis l'agitation a été maintenue pendant 16 heures en laissant remonter la température du milieu réactionnel (schéma 149).

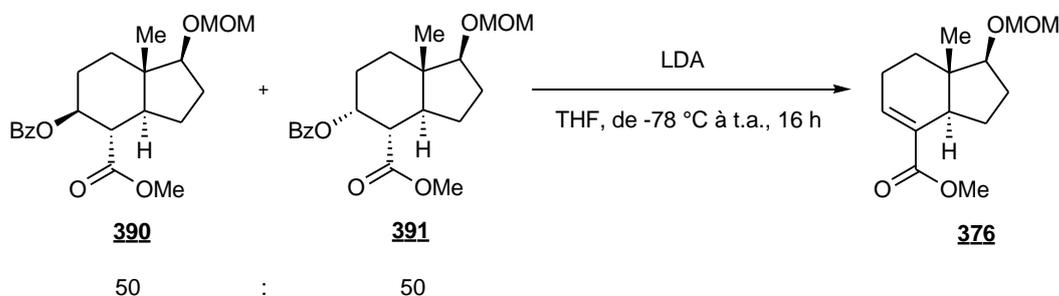


Schéma 149

Le spectre de RMN ^1H du produit brut a permis de mettre en évidence une diminution relative de environ 10 % du signal à 3.55 ppm attribué au proton lié au carbone portant la fonction ester du composé **391**. De plus l'intégration d'un signal à 5.87 ppm, attribuable a un proton éthylénique laisse penser que celui-ci provient de l'ester α,β -éthylénique attendu **376**. Ce résultat semble confirmer que la position axiale du groupe partant est nécessaire pour effectuer la réaction d'élimination.

Malheureusement, les conditions de cette réaction n'ont pas pu être optimisées par manque de temps. Il serait nécessaire lors de l'étape de réduction du cétoester **387**, de favoriser la formation de l'épimère **391** présentant le groupe hydroxyle en position axiale.

Ficini *et al.*,²⁴⁹ ont rapporté que la L-selectride conduit uniquement à ce type d'alcool lors de la réduction d'un β -cétoester similaire à **392** (mais présentant une chaîne cholestane) (schéma 150).

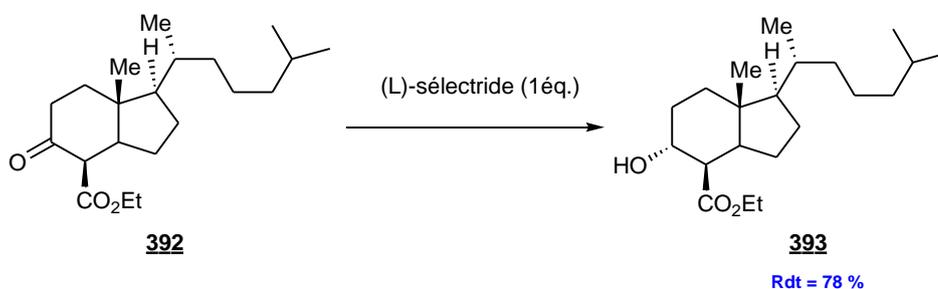


Schéma 150

Cette réaction est actuellement envisagée pour contourner les problèmes de sélectivité liés aux réactifs choisis dans notre séquence réactionnelle.

Conclusion :

Dans une première partie de ce chapitre ont été présentées diverses approches pour accéder au 4,5-diméthyl-4-triméthylsilyl-4-silahex-5-énal **134** précurseur d'une réaction ène. Deux approches réactionnelles ont été proposées.

Dans une première approche, nous avons envisagé de créer la liaison Si-Si dans un dernier temps, à partir de silanes portant un groupe isopropényle et une chaîne 3-(*p*-méthoxybenzyloxy)propyle. En partant du trichlorométhylsilane, il n'a pas été possible d'arriver au précurseur de la dernière étape. A partir d'un méthoxysilane issu de de réactions de substitutions de deux groupes méthoxy avec des réactifs de Grignard, il n'a pas été possible de réaliser l'étape de formation de la liaison Si-Si. Le composé désiré semble avoir été obtenu mais avec un trop faible rendement.

La seconde approche fait appel au 2,2-dichlo-1,1,1,2-tétraméthylsilane **224** dont la synthèse est rapportée dans le chapitre 2. Les substitutions successives des deux atomes de chlore par un groupe isopropényle, puis par la chaîne allyle ont conduit au silahexadiène. Une hydroboration sélective de la double liaison C=C de la chaîne allyle suivie d'une oxydation a permis d'obtenir le 3-oxopropyldisilane désiré. Ce dernier a été obtenu avec un rendement de 30 % après 5 étapes de réaction (schéma 151)

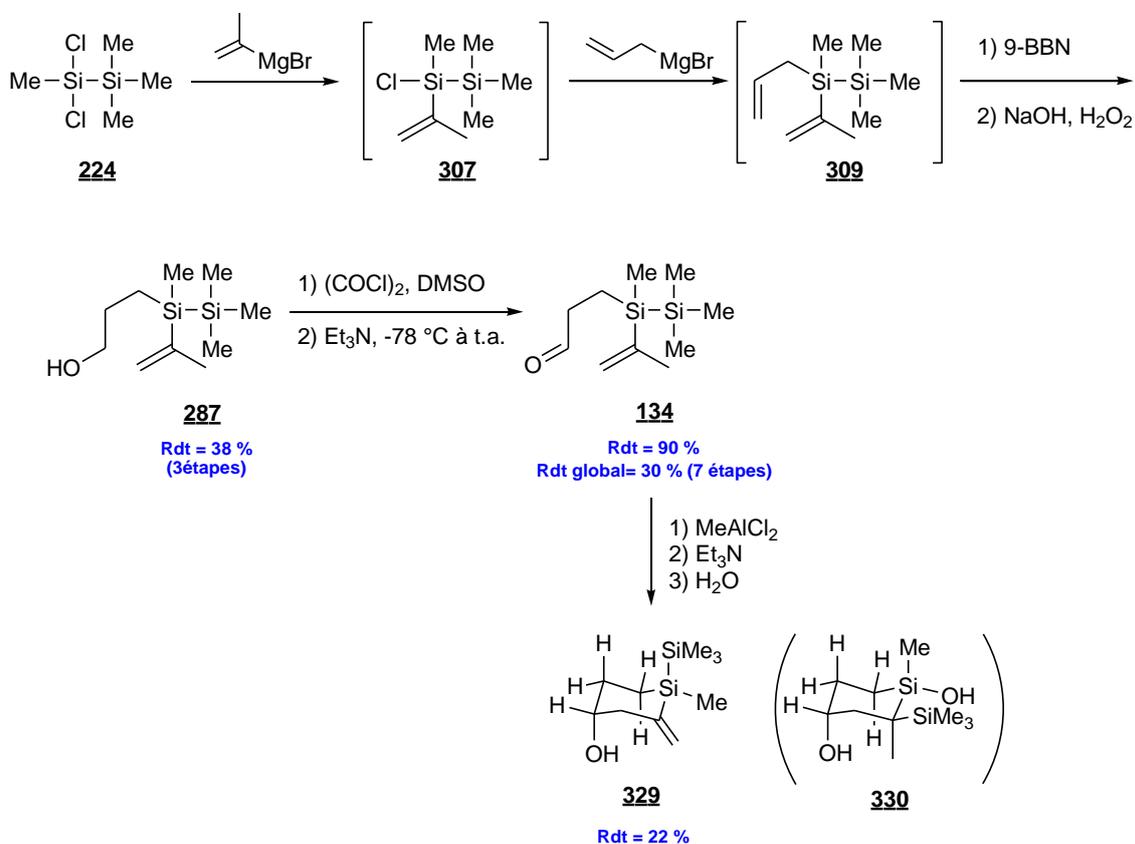
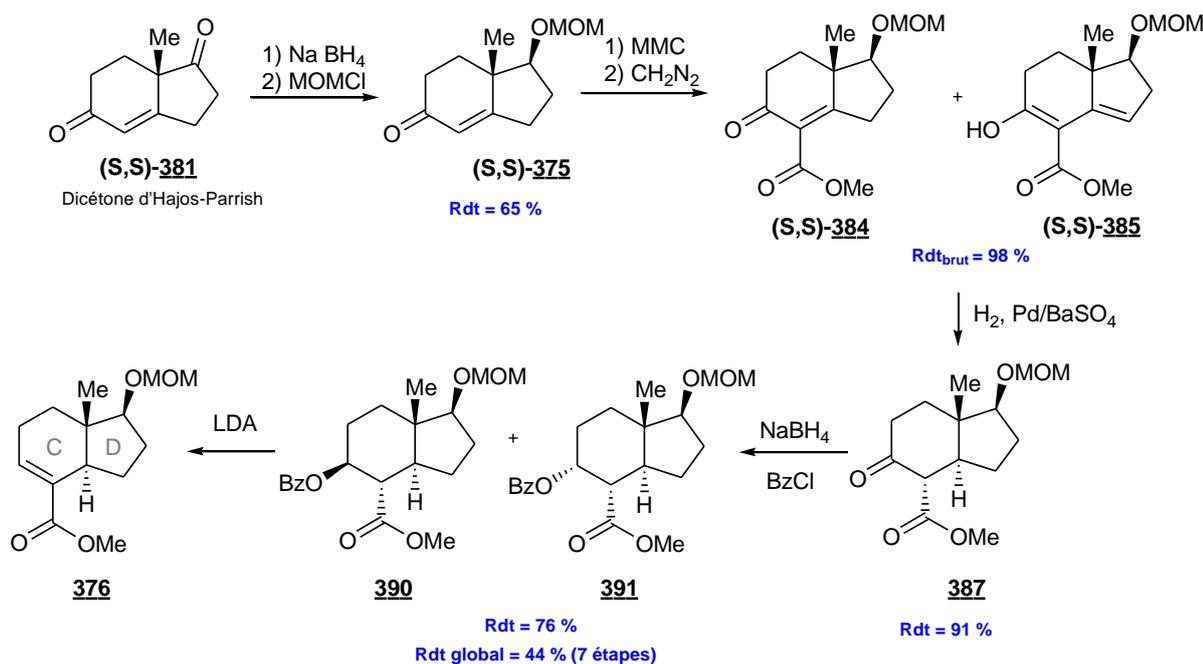


Schéma 151 : Séquence réactionnelle d'obtention du cycle A de la 10-silatestostérone

Après optimisation, la réaction ène intramoléculaire de l'aldéhyde **134** en présence de MeAlCl_2 a permis de préparer avec un rendement de 22 % le silacyclohexanol **329** attendu. Dans cette réaction, nous avons pu observer que l'hydrolyse du milieu réactionnel conduit à un mélange de disilanes attendus et principalement ou uniquement à un diastéréoisomère du 1,2-diméthyl-2-triméthylsilyl-1-silacyclohexa-1,4-diol **330**. Ce composé semble issu d'un réarrangement diastéréosélectif au cours de la réaction ène et sa présence peut être évitée en ajoutant de la triéthylamine dans le mélange réactionnel avant l'étape d'hydrolyse.

Le silacyclohexanol **329** peut être protégé par un groupe méthoxyméthyle qui devrait pouvoir résister à l'étape de coupure de la liaison Si-Si en vue d'accéder à un silyllithien pour effectuer une addition-1,4 sur un ester α,β -éthylénique.

Dans la seconde partie de ce chapitre, nous nous sommes attachés à synthétiser l'ester bicyclique **376** précurseur des cycles C et D de la 10-silatestostérone en nous inspirant d'une synthèse de l'aldéhyde correspondant décrite par Deslongchamps et son équipe (schéma 152).²³⁴



La réduction de la dicétone d'Hajos-Parrish optiquement active (S,S)-**381** et la protection de l'alcool (S,S)-**375** ont été réalisées successivement avec un rendement de 65 % sur deux étapes.

L'étape de carboxylation en α de la fonction cétone par utilisation du méthoxymagnésium de méthyle (MMC) a posé des problèmes. En effet la formation du céto-acide n'est satisfaisante qu'en ajoutant du CO_2 dans l'atmosphère au-dessus du milieu réactionnel pendant une durée limitée.

Après estérification avec du diazométhane, le cétoester attendu peut être isolé. Nous avons également noté la formation dans cette séquence d'un second cétoester, sous la forme d'énol, issu d'une tautomérisation avec déplacement de la double liaison C=C en position β,γ du groupe méthoxycarbonyle.

Cependant, après hydrogénation, les deux composés issus de la réaction avec le MMC suivie de l'estérification conduisent à un seul cétoester **384** présentant vraisemblablement le groupe méthoxycarbonyle en position équatoriale.

La réduction de ce cétoester a conduit à la formation de deux épimères dans une proportion: 75/25. Les groupes hydroxyles de ces deux alcools ont été transformés en mésylates ou benzoates en vue d'effectuer une réaction d'élimination pour former une double liaison C=C. L'élimination du groupe mésylate ne s'effectue pas dans les conditions habituelles. Avec le benzoate, il est apparu dans des essais préliminaires qu'il est indispensable d'avoir une disposition axiale du groupe partant pour que la réaction d'élimination puisse s'effectuer. Une voie de synthèse sélective de l'alcool possédant le groupe hydroxyle en position axiale est envisagée par traitement du céto ester **387** avec du L-selectride.

CONCLUSION GENERALE

Les travaux rapportés dans ce manuscrit ont porté sur la synthèse et la réactivité des disilanes, en vue de leur application vers la synthèse de la 10-silatestostérone.

Dans un **premier chapitre**, sont présentés des exemples de molécules d'intérêt biologique présentant un atome de silicium, issus de la littérature. Mis à part la synthèse de composés n'ayant pas d'analogues carbonés, le concept de la silasubstitution a conduit également à des composés organosiliciés²⁵⁰ montrant des activités biologiques intéressantes. Dans la famille des silastéroïdes, seuls les 6-silastéroïdes ont été synthétisés. Leur absence d'activité hormonale est vraisemblablement liée à l'introduction de deux substituants méthyle supplémentaires sur l'atome de silicium en position 6. Ainsi, la silasubstitution en position 10 d'un atome de carbone quaternaire d'un stéroïde évite l'introduction de substituants supplémentaires. L'intérêt potentiel de la cible choisie, la 10-silatestostérone, serait d'empêcher sa biotransformation en composé aromatique potentiellement cancérigène. En effet, l'atome de silicium réalise difficilement des liaisons doubles Si=X (X = C, O...).

Dans un **deuxième chapitre**, nous avons présenté les principales méthodes de préparation des silylures, anions siliciés, et leur intérêt dans la synthèse des disilanes. Ainsi, ces espèces nucléophiles peuvent être issues principalement de chlorosilanes, d'hydrogénosilanes ou de disilanes. Après ce rappel bibliographique, nous avons présenté nos résultats de préparation de silylures à partir de chlorosilanes ou par coupure de la liaison Si-Si de l'hexaméthylidisilane en vue de leur utilisation pour la préparation de disilanes non symétriques par réaction avec divers chlorosilanes. Une autre stratégie pour accéder à des disilanes non symétriques a été développée par réaction de déphénylation chlorative du 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane permettant de synthétiser avec un excellent rendement le 2,2-dichloro-1,1,1,2-tétraméthylidisilane. La substitution nucléophile des atomes de chlore de ce dichlorodisilane par des réactifs organométalliques ouvre une voie d'accès à de nombreux disilanes non symétriques.

La sélectivité de la coupure hétérolytique par le méthyllithium en présence d'hexaméthylphosphorotriamide de la liaison Si-Si de disilanes, présentant au moins un groupe phényle sur un des atomes de silicium, a été étudiée. Le ou les silylures formés ont été piégés avec différents composés électrophiles (des halogénures aryliques ou benzyliques, de l'eau et des composés carbonylés). Les résultats obtenus, en particulier ceux issus de l'hydrolyse, ont permis de conclure que la coupure de ces disilanes non symétriques se faisait très sélectivement ou exclusivement en faveur d'un phénylsilylure. Ceci a pu être confirmé par des expériences d'observation directe des produits de coupure par RMN ¹H.

Cette réaction a été appliquée pour accéder à des composés carbonylés β -silylés par réaction de silylcuprolithiens sur des composés carbonylés α,β -éthyléniques. Les meilleurs résultats de formation de liaisons Si-C ont été obtenus sur la cyclohexénone, substrat électrophile souvent utilisé dans la littérature. Pour créer la liaison Si-C par addition conjuguée sur le cyclohexèncarboxaldéhyde, le piégeage des énolates intermédiaires par le chlorotriméthylsilane est nécessaire, mais les produits de ces réactions se sont avérés instables. Enfin, quelques exemples d'addition-1,4 sur le cyclohexèncarboxylate de méthyle ont également été réalisés. Cet ester α,β -insaturé est un modèle simplifié de l'ester bicyclique que nous envisageons d'utiliser pour apporter la partie C&D de la 10-silatestostérone. Dans ces réactions d'addition de disilylcuprates, des problèmes de reproductibilité de certaines expériences ont été constatés, très certainement dus à l'insertion d'ions cuivriques dans la verrerie utilisée.

Enfin, dans le **troisième chapitre**, nous présentons dans une première partie la synthèse d'un disilane hautement fonctionnalisé en vue de préparer un 2-méthylidènesilacyclohexane par réaction ène, précurseur du cycle A de la 10-silatestostérone. Nous avons ainsi tenté deux voies de synthèse de ce disilane-clé, un 1-isopropényl-1-(3-oxopropyl)disilane, par fonctionnalisation de chlorosilanes ou de méthoxysilanes ou en mettant à profit le dichlorotétraméthylidisilane obtenu par déphénylation chlorative. La première stratégie par création de la liaison Si-Si en fin de séquence s'est avérée peu concluante. Par contre, la préparation d'un allylisopropényldisilane à partir du dichlorodisilane suivie d'une séquence hydroboration-coupure oxydante-oxydation a permis d'obtenir l'isopropényl(3-oxopropyl)disilane désiré avec un rendement global de 34 % sur 5 étapes.

La réaction ène intramoléculaire de cet aldéhyde, catalysée par un dérivé de l'aluminium, a conduit au 1-méthyl-1-triméthylsilyl-2-méthylidène-1-silacyclohexan-4-ol désiré. Cependant, le 1,2-diméthyl-2-triméthylsilyl-1-silacyclohexane-1,4-diol issu d'un réarrangement se forme également dans cette réaction dans une proportion 1/1. Il serait probablement issu d'un même intermédiaire réactionnel ayant subi une migration du groupe triméthylsilyle porté par l'atome de silicium intracyclique vers le carbone en α . De plus, une étude par effet NOE d'un méthoxyméthyl éther dérivé du silacyclohexanol et l'analyse par diffraction des rayons X sur un monocristal du silacyclohexanediol ont montré que ces deux composés, obtenus de manière hautement diastéréosélective, présentent le groupe triméthylsilyle en position axiale.

Enfin, dans une seconde partie, est présentée la synthèse énantiosélective de la partie C&D de la 10-silatestostérone. La séquence est basée sur la fonctionnalisation de la dicétone d'Hajos-Parrish, obtenue énantiomériquement pure avec un rendement global de 38 % à partir de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione, par annélation de Robinson en présence de (*S*)-proline. Après réduction totalement diastéréosélective de la cétone cyclopentanique puis protection par un groupe

méthoxyméthyle, une fonction ester est introduite sur le carbone en α de l'énone par une réaction de carboxylation suivie d'une estérification au diazométhane. Cette carboxylation de l'énone par le carbonate de méthoxymagnésium et de méthyle (MMC) n'a pu être réalisée qu'en opérant sous atmosphère de dioxyde de carbone. Dans ces conditions, deux formes tautomères du cétoacide attendu ont été mises en évidence. Ces deux isomères conduisent après hydrogénation catalytique au même β -cétoester. La séquence réduction de la fonction cétone/activation de la fonction alcool sous forme de mésylate/ β -élimination n'a pas permis d'accéder à l'ester α,β -éthylénique désiré. Seule cette séquence *via* une activation par un benzoate et traitement au diisopropylamidure de lithium a permis de créer une double liaison carbone-carbone à partir du diastéréoisomère minoritaire issu de la réaction de réduction. Cette étape de β -élimination devrait être menée avec succès en réalisant une synthèse sélective du diastéréoisomère réactif.

En conclusion, nous avons développé et optimisé des outils de la chimie des composés organosiliciés afin de synthétiser un disilane apportant le cycle A de la 10-silatestostérone. En parallèle, la synthèse énantiosélective du composé bicyclique C&D a été bien avancée. L'étape suivante consistera à réaliser la coupure sélective du disilane porteur du cycle A, et à additionner le silylure ainsi généré sur l'ester α,β -insaturé bicyclique par addition-1,4.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Matériel utilisé

Les spectres RMN ^1H ont été réalisés sur des spectromètres Bruker AC250 (250 MHz), DRX300 (300 MHz) et AM360 (360 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en ppm par rapport au signal du solvant protoné résiduel utilisé comme référence interne (CHCl_3 : 7,27 ppm). La multiplicité des signaux est décrite par les abréviations suivantes : s (singulet), sl (singulet élargi), d (doublet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet ou massif). Les couplages (J) sont indiqués en Hertz (Hz).

Les spectres RMN ^{13}C ont été réalisés sur des spectromètres Bruker AC250 (62,9 MHz), DRX300 (75,5 MHz), AM360 (90,6 MHz) et DRX400 (100 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en ppm par rapport au signal du solvant utilisé comme référence interne (CDCl_3 : 77,00 ppm).

L'attribution de certains signaux ou de certaines structures a été effectuée grâce à la réalisation d'expériences RMN 1D (JMOD, DEPT, NOE sélective, TOCSY) et 2D (COSY, NOESY, HSQC).

Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés sur un spectromètre TSQ Quantum Access de chez Thermo Scientific (ICMMO, Orsay), et sur un Trace DSQ de chez Thermo Scientific (ICMMO, Orsay). Les échantillons sont introduits par introduction directe et analysés après ionisation chimique (IC), ionisation par impact électronique (IE, 70 eV) ou après électrospray positif (ESI^+) ou négatif (ESI^-). Les intensités relatives sont indiquées entre parenthèses ; le nombre 100 est attribué au pic de base.

Les spectres de masse haute résolution (HR) en électrospray positif (ESI^+) ou négatif (ESI^-) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker Daltonics MicrOTOF-Q (ICMMO, Orsay). Dans le cas de composé chloré, les masses molaires et les masses précises calculées et mesurées sont données avec l'isotope ^{35}Cl .

Les microanalyses ont été effectuées au service de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) à Gif-sur-Yvette.

Les spectres Infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR de chez Perkin-Elmer (Spectrum One). Les nombres d'onde (ν) des bandes d'absorption sont donnés en cm^{-1} . Leur intensité est décrite par la lettre « F » pour forte, « m » pour moyenne et « f » pour faible. Le mot « film » indique que le spectre a été effectué sur un film de produit pur placé entre deux pastilles de chlorure de sodium. Des pastilles de KBr ont été réalisées pour les produits solides.

Les points de fusion (Pf) ont été mesurés à l'aide d'un appareil de mesure automatique de point de fusion Büchi B-545. Ceux-ci n'ont pas été corrigés.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées sur un appareil GC 8000 Series de chez CE Instruments contenant une colonne capillaire apolaire SGE-BP1 (diméthylpolysiloxane, 12 m de longueur, 0,2 mm d'épaisseur, film de 0,2 μm). De l'hélium est utilisé comme gaz vecteur sous une pression de 50 kPa et *rt* désigne les temps de rétention en minute.

Les clichés de diffraction des Rayons X ont été enregistrés à l'ICMMO à l'Université Paris Sud.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice Merck 60F₂₅₄.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice SDS normale (70-200 μm) ou sur gel de silice SDS flash (35-70 μm). Lorsque ceci n'est pas précisé, il s'agit d'un gel de silice normale.

Solvants et réactifs

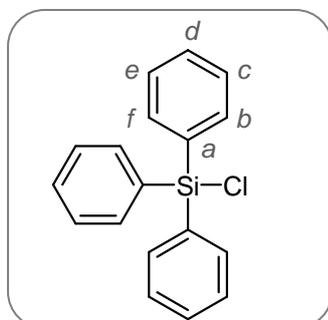
Les solvants de synthèse, de traitement ou de purification (chromatographie ou recristallisation) sont, à l'exception du pentane (utilisé tel quel), purifiés par distillation sur :

- P_2O_5 pour l'éther de pétrole, l'hexane et le dichlorométhane.
- Sodium et benzophénone pour le tétrahydrofurane (THF) et l'éther diéthylique.
- LiAlH_4 pour le HMPT

La plupart des réactifs commerciaux sont purifiés juste avant d'être mis en réaction. Le cas échéant, le type de purification est indiqué dans le mode opératoire de l'expérience.

Modes opératoires du chapitre II

Chlorotriphénylsilane **170**



$C_{18}H_{15}ClSi$
294.5 g/mol

Solide blanc
 R_f (pentane/éther : 8/2) = 0.28

Dans un bicol de 50 mL muni d'une agitation magnétique, d'une entrée d'argon, d'un bouchon à jupe rabattable et préalablement purgé, sont introduits 5.49 g (18.7 mmoles, 1.0 éq.) de dichlorodiphénylsilane **220** (commercial) et 10 mL d'éther de pétrole fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est placé dans un bain à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Puis 10.6 mL (21.2 mmoles, 1.1 éq.) de phényllithium (2 M dans du cyclohexane) sont additionnés goutte à goutte pendant 10 minutes. La composition du milieu réactionnel est suivie par chromatographie en phase gazeuse.

Après 1 h de réaction, un appareil à distillation préalablement purgé à l'argon est placé sur le bicol. Le solvant est distillé sous pression réduite (20 mbars) puis une seconde distillation à la pompe à palettes ($8 \cdot 10^{-2}$ Torr) est effectuée. Deux fractions sont obtenues : le dichlorodiphénylsilane de départ (250 mg) à une température de vapeurs de $86\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis le composé désiré **170** à $135\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ce dernier cristallise à température ambiante (4.05 g, 13.7 mmoles) sous forme de cristaux blancs.

Rdt isolé = 73 %

Pf : $96\text{ }^{\circ}\text{C}$ (litt.¹ Pf : $93\text{-}94.5\text{ }^{\circ}\text{C}$)

GC (de $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $250\text{ }^{\circ}\text{C}$, pente $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$) : tr = 5.7 min

IR (pastille KBr) cm^{-1} : 3069 (m, =CH) ; 3049 (m, =CH) ; 1427 (F, Si-Ph) ; 1117 (F, Si-Ph) ; 713 (F) ; 696 (F)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 360 MHz) δ (ppm) : 7.35-7.62 (m, 9H, H_b , H_f , H_d) ; 7.65-7.89 (m, 6H, H_c , H_e)

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 90 MHz) δ (ppm) : 128.1 (C_c , C_e) ; 129.8 (C_a) ; 130.2 (C_d) ; 135.2 (C_b , C_f)

Spectre de masse (IC/ NH_3) : m/z = 312 (2, $\text{M} + \text{NH}_4^+$) ; 294 (78) ; 234 (22) ; 216 (100) ; 154 (29)

Spectre de masse (HR ESI $^+$) : non analysable par ESI $^+$

(1) Andrianov, K. A.; Kotov, V. M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 7, 211–216.

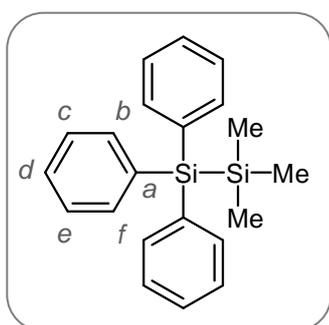
Méthode générale A : préparation des triméthylidisilanes

Dans un bicol muni d'une agitation magnétique, d'une ampoule de coulée isobare, d'une entrée d'argon et préalablement purgé, 365 mg (52.0 mmoles, 4.0 éq.) de lithium coupé en morceaux et 10 mL de THF anhydre sont introduits sous atmosphère d'argon. Puis une solution contenant de chlorosilane (13.0 mmoles, 1.0 éq.) fraîchement distillé dans 20 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte en 30 minutes sur le milieu réactionnel. A la fin de l'addition, cette solution est soumise aux ultrasons jusqu'à ce qu'un précipité blanc de LiCl se forme. Le milieu réactionnel est ensuite placé sous agitation magnétique pendant 16 h. Une solution non homogène de couleur foncée est alors obtenue. Le milieu réactionnel est filtré et canulé (canule équipée d'un filtre) goutte à goutte par pression d'argon dans un second bicol préalablement purgé contenant une solution de 2.5 mL (19.5 mmoles, 1.5 éq.) de chlorotriméthylsilane dilués dans 10 mL de THF anhydre. La solution ajoutée se décolore instantanément au contact de ce milieu réactionnel. Selon le disilane formé, un léger échauffement thermique peut être observé.

Après 1.5 h le milieu réactionnel d'agitation à température ambiante est hydrolysé goutte à goutte et la phase aqueuse extraite trois fois au pentane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Selon le disilane obtenu une distillation, un transfert en phase vapeur ou une recristallisation peut être nécessaire pour purifier le composé désiré.

Rdts_{isolés} = 70-94%

1,1,1-triméthyl-2,2,2-triphényldisilane 173



C₂₁H₃₄Si₂
332 g/mol

Solide à aiguilles blanches
R_f (pentane) = 0.30

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **A**. A partir de 188 mg (26.8 mmoles) de lithium, 1.88 g (6.4 mmoles) de chlorotriphénylsilane **170** et 1.2 mL (9.0 mmoles) de chlorotriméthylsilane **173**, sont obtenus 2.01 g (6.3 mmoles) de cristaux blancs (Rdt_{brut} = 97 % ;

pureté GC : 98 %). Le composé est purifié par recristallisation dans l'éthanol absolu et filtré à chaud. Il se présente alors sous forme d'aiguilles blanches (1.70 g, 5.1 mmoles).

Rdt_{isolé} = 80 %

Pf : 108°C (litt.² Pf : 107-108 °C)

GC (de 50 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 17.3 min

IR (pastille KBr) cm⁻¹ : 3061 (m, =CH) ; 2953 (f) ; 1426 (F, Si-Ph); 1248 (m, SiMe₃) ; 1100 (F, Si-Ph) ; 1114 (m, Si-Ph) ; 851 (m) ; 843 (SiMe₃) ; 701 (F)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 0.27 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 7.35-7.42 (m, 9H, H_c, H_d, H_e) ; 7.47-7.53 (m, 6H, H_b, H_f)

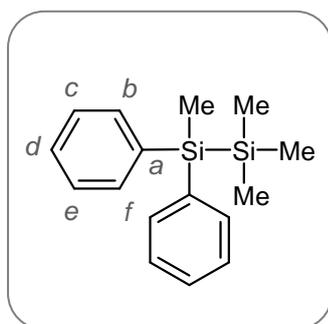
RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : 2.0 (Si(CH₃)₃) ; 127.9 (C_c, C_e) ; 128.9 (C_d) ; 135.6 (C_a) ; 135.9 (C_b, C_f)

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z : 350 (100, M+NH₄⁺) ; 272 (57) ; 255 (75)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : non analysable par ESI⁺

(2) Fürstner, A.; Weidmann, H. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 354, 15–21.

1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphénylsilane 211



C₁₆H₂₂Si₂
270 g/mol

Huile incolore
R_f (pentane) = 0.26

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **A**. A partir de 2.7 mL (13.0 mmoles) de chloro(méthyl)diphénylsilane **215** (commercial) fraîchement distillé (80 °C, 8.10⁻² Torr), 364 mg (52.0 mmoles) de lithium et 2.5 mL (20.0 mmoles) de chlorotriméthylsilane, sont obtenus 3.40 g (12.6 mmoles) d'une huile orange (Rdt_{brut} = 97 %). Le composé désiré est distillé à 82 °C sous vide (pompe à palettes, 8.10⁻² Torr). Sont ainsi isolés 3.25 g (12.0 mmoles) du 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphénylsilane **211** sous forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} = 92 %

Eb : 82 °C sous 8.10^{-2} Torr (litt.³ Eb : 81-82 °C sous 0.01 Torr)

GC (de 50 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 13.3 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3067 (m, =CH) ; 3049 (m, =CH) ; 2951 (F) ; 2893 (f) ; 1427 (F, Si-Ar) ; 1245 (m, SiMe₃) ; 1105 (F, Si-Ar) ; 858 (m, SiMe₃) ; 834(F, SiMe₃) ; 780(F, SiMe) ; 698 (F)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 0.17 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0.63 (s, 3H, Si-CH₃) ; 7.34-7.38 (m, 6H, H_c, H_d, H_e) ; 7.58-7.52 (m, 4H, H_b, H_f)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -4.7 (Si-CH₃) ; -1.7 (Si(CH₃)₃) ; 127.8 (C_c, C_e) ; 128.7 (C_d) ; 134.8 (C_b, C_f) ; 137.4 (C_a)

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z : 288 (55, M+NH₄⁺) ; 210 (100) ; 152 (8) ; 90 (9)

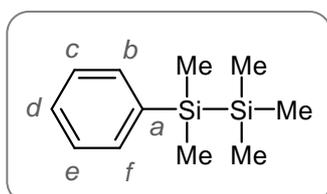
Spectre de masse (HR ESI⁺) : non analysable par ESI⁺

Les spectres RMN sont en accords avec la littérature.⁴

(3) Gilman, H.; Lichtenwalter, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 607–608.

(4) Sieburth, S. M.; Bo, Y. Brevet U.S., **2011**, US37352.

1,1,1,2,2-pentaméthyl-2-diphényldisilane 208



$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{Si}_2$
208 g/mol

Huile incolore
 R_f (pentane) = 0.40

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **A**. A partir de 2.11 g (12.3 mmoles) de chlorodiméthylphénylsilane **174** (commercial) fraîchement distillé (par transfert en phase vapeur), 328 mg (47.0 mmoles) de lithium, et 2.3 mL (18.0 mmoles) de chlorotriméthylsilane, sont obtenus 2.32 g (11 mmoles) d'une huile jaune ($R_{dt\text{ brut}} = 89\%$). Le composé désiré est purifié par distillation (110 °C, 20 mbars). Sont ainsi isolés 2.02 g (9.6 mmoles) de 1,1,1,2,2-pentaméthyl-2-diphényldisilane **208** sous forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} = 78 %

Eb : 110 °C (20 mbars) (litt.³ Eb : 113-114.5 °C sous 25 Torr)

GC (de 50 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 6.40 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3067 (m, =CH) ; 2952 (F) ; 2893 (f) ; 1428 (F, Si-Ph) ; 1245 (m, SiMe₃) ; 1105 (F, Si-Ph) ; 1059 (m, Si-Ph) ; 833 (F, (SiMe₃)) ; 799 (F, Si-Me₃) ; 728 (m) ; 698 (F)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0.35 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ; 7.32-7.37 (m, 3H, H_c, H_d, H_e) ; 7.45-7.50 (m, 2H, H_b, H_f)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 90.6 MHz) δ (ppm) : -4.0 (Si(CH₃)₂) ; -2.2 (Si(CH₃)₃) ; 127.7 (C_b, C_f) ; 128.3 (C_d) ; 133.7 (C_c, C_e) ; 139.6 (C_a)

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z : 226 (100, M+NH₄⁺)

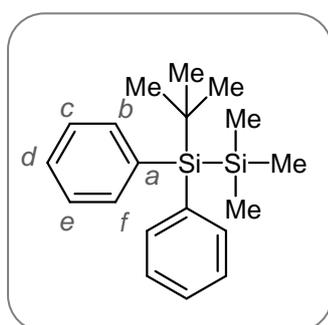
Spectre de masse (HR ESI⁺) : non analysable par ESI⁺

Les spectres RMN sont en accords avec la littérature.⁵

(3) Gilman, H.; Lichtenwalter, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 607–608.

(5) Lesbani, A.; Kondo, H.; Sato, J.; Yamanoi, Y.; Nishihara, H. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 7784.

1-tert-butyl-2,2,2-triméthyl-1,1-diphényldisilane **212**



C₁₉H₂₈Si₂
312 g/mol

Huile incolore
R_f (pentane) = 0.53

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **A**. A partir de 547 mg (2.0 mmoles) de *tert*-butyl(chloro)diphénylsilane **216** (commercial) fraîchement distillé (100 °C, 8.10⁻² mbar), 70 mg (10 mmoles) de lithium et 385 μL (3.0 mmoles) de chlorotriméthylsilane, sont obtenus 587 mg (1.9 mmoles) d'une huile marron claire (Rdt_{brut} = 94 %). Le composé désiré est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane). Sont ainsi isolés 426 mg (1.4 mmoles) de 1-*tert*-butyl-2,2,2-triméthyl-1,1-diphényldisilane **212** sous forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} = 70 %

GC (de 50 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 14.8 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3068 (m, =CH) ; 2959 (F) ; 2856 (F) ; 1427 (F, Si-Ph) ; 1245 (m, SiMe₃) ; 1100 (F, Si-Ph) ; 853 (F) ; 833 (F, SiMe₃) ; 799 (F)

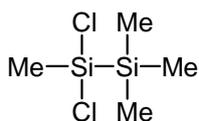
RMN ¹H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 0.18 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 1.13 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃) ; 7.34-7.36 (m, 6H, H_c, H_d, H_e) ; 7.55-7.58 (m, 4H, H_b, H_f)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -0.1 (Si(CH₃)₃) ; 19.7 (Si-C(CH₃)) ; 29.0 (Si-C(CH₃)) ; 127.5 (C_b, C_f) ; 128.5 (C_d) ; 136.1 (C_a) ; 136.3 (C_c, C_e)

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z : 330 (5, M+NH₄⁺) ; 272 (46) ; 252 (100) ; 152 (48) ; 90 (81)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : non analysable par ESI⁺

1,1-dichloro-2,2,2,1-tétraméthylsilane 224



C₄H₁₂Cl₂Si₂
187 g/mol
Huile incolore

Dans un ballon monocol de 20 mL muni d'une agitation magnétique et préalablement purgé à l'argon pendant 10 min, 742 mg (5.6 mmoles, 1.0 éq.) de trichlorure d'aluminium (solide jaune) sont introduits. Le ballon est alors de nouveau purgé à l'argon. Puis 10 mL d'hexane (distillé sur P₂O₅ et dégazé par bullage d'argon), 1.53 g (5.6 mmoles, 1.0 éq.) de 1,2,2,2-tétraméthyl-1,1-diphényldisilane **211** sont ajoutés. Le ballon est ensuite plongé dans un bain d'eau glacée. Après quelques minutes, 395 μL de chlorure d'acétyle (5.6 mmoles, 1.0 éq.) préalablement distillé (sur PCl₅ sous argon, 52 °C) sont ajoutés lentement. Le ballon est ensuite surmonté d'un réfrigérant préalablement purgé à l'argon pendant 10 minutes. Puis le milieu réactionnel est porté au reflux de l'hexane sous argon. La composition du milieu réactionnel est suivie par chromatographie en phase vapeur. Après 1 h d'agitation au reflux de l'hexane, puis refroidissement du milieu réactionnel, sont ajoutés rapidement 742 mg (5.6 mmoles, 1.0 éq.) de trichlorure d'aluminium et 395 μL de chlorure d'acétyle (5.6 mmoles, 1.0 éq.). Le montage est ensuite de nouveau porté à reflux. Cette opération est répétée toutes les heures.

Après 4 h d'agitation au reflux de l'hexane puis refroidissement du milieu réactionnel, le réfrigérant est rapidement remplacé par un appareil à distillation. Sous atmosphère d'argon l'hexane est distillé (68 °C), puis à 142°C les vapeurs du composé désiré sont piégées par un bain à -78 °C. Sont

ainsi isolés 1.02 g (5.4 mmoles) de 1,1-dichloro-1,2,2,2-tétraméthylsilane **224** sous forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} = 97 % (échelle de synthèse : de 200 mg à 7 g)

Eb : 142 °C (litt.⁶ Eb : 146 °C)

GC (50 °C puis 10 °C/min jusqu'à 250 °C) : tr = 1.44 min

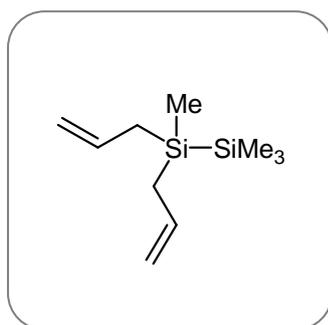
IR (film sur pastille NaCl) cm⁻¹ : 2960 (m) ; 2889 (f) ; 1401 (f, Si-Me) ; 1252 (F, SiMe₃) ; 863 (Si-Me) ; 783 (F, Si-Cl) ; 1114 (Si-Ph) ; 851 ; 843 (SiMe₃)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 0.30 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0.87 (s, 3H, SiCH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -3.2 (SiCH₃) ; 6.9 (Si(CH₃)₃)

(6) Kumada, M.; Kondo, T.; Mimura, K.; Ishikawa, M.; Yamamoto, K.; Ikeda, S.; Kondo, M. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *43*, 293–305.

1,1-diallyl-1,2,2,2-tétraméthylsilane 237



C₁₀H₂₂Si₂
198 g/mol

Huile incolore
R_f (pentane) = 0.72

Dans un monocol de 100 mL muni d'une agitation magnétique, surmonté d'une ampoule de coulée isobare et préalablement purgé à l'argon, sont introduits sous argon 3.35 g (18 mmoles; 1.0 équ.) de 1,1-dichloro-1,2,2,2-tétraméthylsilane **224** et 30 mL de diéthyléther anhydre. La solution est plongée dans un bain d'eau glacée, puis 24 mL (40 mmoles, 2.2 équ.) d'une solution 1.7 M de bromure d'allylmagnésien (commerciale) dans du THF et diluée dans 26 mL de diéthyléther sont introduits par un goutte à goutte très lent. Après 16 h d'agitation et retour à température ambiante, le monocol est surmonté d'un montage à distillation préalablement purgé à l'argon. Le solvant est ainsi distillé, puis 10 mL de pentane fraîchement distillé (sur P₂O₅, sous argon) sont ajoutés. Après 1 h d'agitation à température ambiante, les sels de magnésiums sont éliminés du milieu réactionnel par filtration et canulage (canule filtrante) dans un second monocol sous argon. Ce dernier est ensuite surmonté d'un montage à distillation préalablement purgé à l'argon. Le pentane est alors distillé et le

bouilleur contient le composé désiré. Après purification sur gel de silice flash (pentane), sont isolés 3.31 g (17.0 mmoles) de 1,1-diallyl-1,2,2,2-tétraméthylsilane **237** sous forme d'une huile jaune

Rdt_{isolé} = 92 %

GC (50 °C puis 10 °C/min jusqu'à 250 °C) : tr = 4.26 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3078 (m, =CH) ; 2951 (F) ; 2894 (m) ; 2913 (m) ; 1630 (F, C=C) ; 1419 (f, SiMe) ; 1393 (m) ; 1247 (F, SiMe₃) ; 1004 (F) ; 863 (m, SiMe₃) ; 894 ; 811 (F)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 0.07 (s, 3H, Si-CH₃) ; 0.11 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 1.65 (d, J = 8 Hz, Si-CH₂-) ; 4.85 (d, J_{cis} = 9 Hz, 2H, H_{cis} : -CH=CH₂) ; 4.87 (d, J_{trans} = 16 Hz, 2H, H_{trans} : -CH=CH₂) ; 5.83 (ddt, J = 16, 9, 8 Hz, 2H, : -CH=CH₂)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -6.5 (Si(CH₃)₃) ; -1.5 (Si-CH₃) ; 20.9 (Si-CH₂-) ; 112.9 (-CH=CH₂) ; 135.1 (-CH=CH₂)

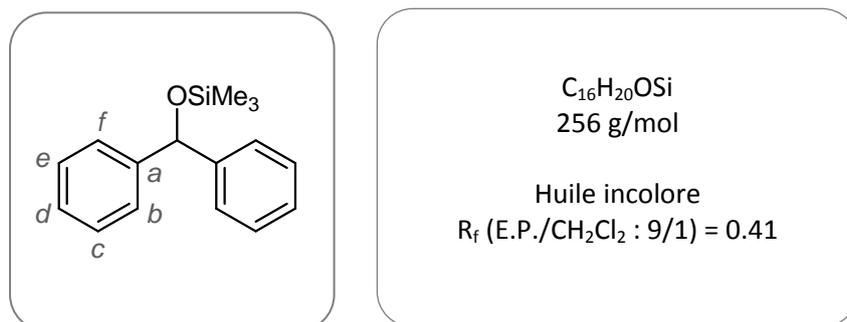
Spectre de masse (HR APCI): m/z : masse mesurée : 199.1290

masse calculée : 199.1333 pour C₁₀H₂₃Si₂

Méthode générale B : formation des silylures par coupure hétérolytique de disilanes

Dans un monocol de 10 mL, muni d'une agitation magnétique, d'un bouchon à jupe rabattable et préalablement purgé à l'argon, sont introduits 0.6 mmole (1.0 éq.) de disilane ainsi que 2 mL de THF anhydre et 0.5 mL de HMPT fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est alors plongé dans un bain à -78 °C. Après quelques minutes, 400 µL (0.6 mmoles, 1.0 éq.) de MeLi à 1.6 M (et dont la concentration est systématiquement vérifié par dosage à l'acide diphénylacétique) dans de l'éther sont additionnés au goutte à goutte. Puis le bain du milieu réactionnel est changé par un bain d'eau glacée. Après une heure d'agitation à 0 °C, un nouveau substrat peut être additionnée ou la solution peut être canulée sous argon sur un substrat à une température inférieure ou égale à 0 °C.

Diphénylméthoxytriméthylsilane 256



Mode opératoire proposé : A partir de 154 mg (1.0 mmole, 1.3 éq.) d'hexaméthylidisilane **135** (commercial), et 0.5 mL (0.8 mmole, 1.0 éq.) de MeLi 1.6 M dans le diéthyléther, sont synthétisés, suivant la méthode générale **B**, 0.8 mmole (1.0 éq.) de triméthylsilylanion. Le milieu réactionnel est ensuite canulé à 0 °C sous pression d'argon, dans un second ballon préalablement purgé à l'argon et contenant 295 mg (1.6 mmoles, 2.0 éq.) de benzophénone dans 2.5 mL de THF à 0 °C. Après 5 h d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est hydrolysé puis extrait trois fois au pentane. Les phases organiques sont réunies, lavées, séchées sur MgSO₄, puis concentrées sous vide. Sont ainsi obtenus 314 mg d'une huile jaune. Après purification par chromatographie sur gel de silice (pentane/dichlorométhane : 9/1), le diphénylméthoxytriméthylsilane **256** désiré se trouve dans une fraction de 98 mg en mélange avec le tétraméthylphényloxirane **218** dans une proportion de 10/4.4 molaire en faveur du composé désiré. Ainsi après calcul sont isolés la masse correspondante en diphénylméthoxytriméthylsilane **256** est de 75.2 mg (29 mmoles).

Rdt = 37 %

Mode opératoire alternatif:⁷

Dans un bicol de 25 mL muni d'une agitation magnétique, surmonté d'un réfrigérant, d'une entrée d'argon (par une aiguille à travers un bouchon à jupe rabattable) et préalablement purgé à l'argon sont ajoutés 1.3 mL (10.0 mmoles, 1.0 éq.) de chlorotriméthylsilane (commercial) sur une solution contenant 1.8 g (10.0 mmoles, 1.0 éq.) de benzhydre dans 2.5 mL de pyridine et 3 mL de xylène. Après apparition d'un précipité blanc, le milieu réactionnel est chauffé à 120 °C pendant 1 h. Après retour à température ambiante, ce dernier est filtré, hydrolysé par une solution 1 M d'acide chlorhydrique puis extrait 3 fois au diéthyléther. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Sont alors obtenus, 1.98 g d'une huile incolore. Après purification par chromatographie sur gel de silice (pentane/dichlorométhane : 9/1), sont isolés 196 mg (7.5 mmoles) d'une huile incolore.

Rdt isolé = 74 %

GC (de 180 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 6.61 min

IR (film sur pastille NaCl) cm⁻¹ : 3063 (m, =CH) ; 3028 (m) ; 2957 (m) ; 2897 (f) ; 1492 (m) ; 1453 (m) ; 1252 (F, SiMe₃) ; 1090 (m) ; 1065 (F) ; 1027 (f) ; 884 (F) ; 841 (F) ; 748 (F, SiMe₃) ; 700 (F)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃) , 5.77 (s, 1H, Ph₂(CH)OSi(CH₃)₃) ; 7.18-7.37 (m, 10H, Ph)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : 0.1 (Si(CH₃)₃) ; 76.5 (Ph₂(CH)OSi(CH₃)₃) ; 126.5 (C_c, C_e) ; 127.0 (C_d) ; 128.2 (C_b, C_f) ; 144.9 (C_a)

Spectre de masse (ESI⁺) : m/z : 405 (5) ; 302 (30) ; 279 (10 ; M+Na) ; 205 (48) ; 167 (54) ; 105 (100)

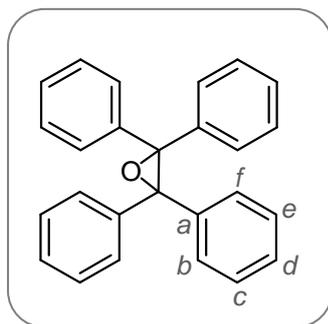
Spectre de masse (HR ESI⁺) : masse mesurée : 279.1164

masse calculée : 279.1176 pour C₁₆H₂₀NaOSi

Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.⁸

(7) Brook, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1886–1889

(8) Rajagopal, G.; Lee, H.; Kim, S. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4735–4741

Tétraméthylphényloxirane 257

$C_{26}H_{20}O$
348 g/mol

Solide blanc
 R_f (E.P./éther : 9/1) = 0.38

Le tétraméthylphényloxirane **257** est obtenu comme produit secondaire lors de la synthèse du diphenylméthoxytriméthylsilane **256**. A partir de l'huile jaune brut de 314 mg, il est isolé par chromatographie sur gel de silice (Pentane/Dichlorométhane : 9/1) dans une fraction de 16 mg (0.04 mmoles) (ce composé se trouve aussi en mélange dans toutes les fractions).

Rdt isolé = 5 %

Pf : 204 °C (litt.⁹ Pf : 204-205 °C)

GC (de 180 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 6.57 min

HPLC (colonne Interchim UP5 (250mm*4mm, 5µm) ; hexane/isopropanol : 98/2 ; 25°C ; λ = 202 nm) : tr = 3.45 min

IR (pastille KBr) cm^{-1} : 3059 (m, =CH) ; 3028 (m, Ph) ; 1658 (F, C=C) ; 1598 (m, Ph) ; 1577 (f, Ph) ; 1277 (F, C-O) ; 1074 (Ph) ; 701 (F)

RMN 1H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 7.09-7.16 (m, 12H, H_c, H_d, H_e) ; 7.23-7.26 (m, 8H, H_b, H_f)

RMN ^{13}C (CDCl₃ ; 90.6 MHz) δ (ppm) : 73.8 ((Ph₂C)₂O) ; 126.8 (C_d) ; 127.5 (C_c, C_e) ; 128.2 (C_b, C_f) ; 138.6 (C_a)

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z : 366 (38, M+NH₄⁺) ; 349 (100, M+H⁺) ; 200 (34) ; 183 (56) ; 167 (12)

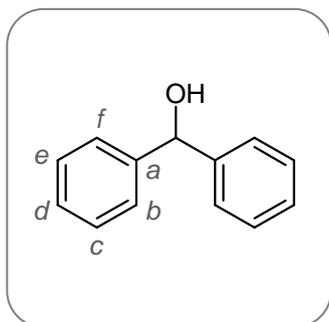
Spectre de masse (HR ESI⁺) : masse mesurée : 371.1370

masse calculée : 371.1406 pour C₂₆H₂₀NaO

Les spectres RMN¹⁰ sont en accord avec la littérature.

(9) Wang, C.-H.; Cohen, S. G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3301–3304.

(10) Sohmiya, H.; Kimura, T.; Fujita, M.; Ando, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13737–13750.

Benzhydrole 245

$C_{13}H_{12}O$
184 g/mol

Solide blanc
 R_f (E.P./CH₂Cl₂ : 9/1) = 0.30

Le benzhydrole est isolé dans des proportions non reproductibles lors de la synthèse du diphénylméthoxytriméthylsilane **256**. Le mode opératoire ci-dessous est celui qui a donné le rendement isolé en benzhydrole le plus important.

A partir de 351 mg (2.4 mmoles, 1.5 éq.) d'hexaméthylidisilane **135** (commercial), et 1.9 mL (1.2 mmoles, 1.2 éq.) de MeLi 1.6 M dans le diéthyléther, sont synthétisés, suivant la méthode **B**, 1.9 mmoles (1.2 éq.) de triméthylsilylanion. Le milieu réactionnel est ensuite canulé à 0 °C sous pression d'argon, dans un second ballon préalablement purgé à l'argon et contenant 302 mg (1.6 mmoles, 2.0 éq.) de benzophénone dans 10 mL de THF à 0 °C. Après 16 h d'agitation à 0 °C, et retour à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé puis extrait trois fois au pentane. Les phases organiques sont réunies, lavées, séchées sur MgSO₄, puis concentrées sous vide. Sont ainsi obtenus 429 mg d'une huile jaune. Après purification par chromatographie sur gel de silice (pentane/dichlorométhane : 9/1), sont isolés 41 mg (0.2 mmole) de benzhydrole **245** sous forme d'un solide blanc.

Rdt isolé = 10 %

Pf : 68 °C (litt.¹¹ Pf : 60-65°C)

GC (de 180 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 7.59 min

IR (pastille KBr) cm⁻¹ : 3337 (ml, OH) ; 2925 (m) ; 1348 (F) ; 1018 (F) ; 697 (F)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 2.18 (d, J = 4 Hz, 1H, OH) ; 5.87 (d, J = 4 Hz, 1H, Ph₂(CH)OH) ; 7.32-7.42 (m, 10H, Ph)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : 76.1 (Ph₂(CH)OH) ; 126.5 (C_c, C_e) ; 127.5 (C_d) ; 128.4 (C_b, C_f) ; 143.8 (C_a)

Spectre de masse (ESI) : m/z : 813 (11) ; 647 (15) ; 437 (9) ; 255 (24) ; 183 (100, M-H⁺) ; 105 (72)

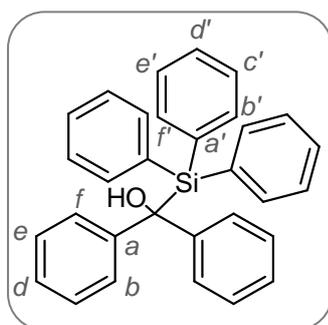
Spectre de masse (HR ESI) : masse mesurée : 183.0826

masse calculée : 183.0815 pour C₁₃H₁₁O

Les spectres RMN^{12,13} sont en accord avec la littérature.

- (11) Brook, A. J. *Org. Chem.* **1960**, *25*, 1072–1072.
 (12) Ashby, E. C.; Bowers, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2242–2250.
 (13) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683–1686.

Diphényl(triphénylsilyl)méthanol 243



C₃₁H₂₆OSi
442 g/mol

Solide blanc
R_f (E.P./éther/méthanol :
9.8/0.2/0.01) = 0.19

A partir de 315 mg (0.9 mmole, 1.1 éq.) de triméthyltriphényldisilane **173** recristallisé, et 590 µL (0.9 mmole, 1.1 éq.) de MeLi 1.6 M dans le diéthyléther, sont synthétisés suivant la méthode générale **B**, 0.85 mmole (1.0 éq.) de silylanion. Le milieu réactionnel est ensuite canulé à 0 °C sous pression d'argon, dans un second ballon préalablement purgé à l'argon et contenant 309 mg (1.7 mmoles, 2.0 éq.) de benzophénone dans 10 mL de THF à 0 °C. Après 5 h d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est hydrolysé puis extrait trois fois au pentane. Les phases organiques sont réunies, lavées, séchées sur MgSO₄, puis concentrées sous vide. Sont ainsi obtenus 957 mg d'une huile hétérogène dont 510 mg cristallisent spontanément. Le solide ainsi formé est séparé de l'huile restante par lavage au pentane. Après 2 purifications par chromatographie sur gel de silice (pentane/dichlorométhane : 9/1 puis pentane/dichlorométhane/méthanol : 9.8/0.2/0.01) de ce solide, sont isolés 11 mg (0.02 mmole) diphényl(triphénylsilyl)méthanol **243** sous forme de cristaux blancs.

Rdt isolé = 3 %

Pf = 125 °C (litt.⁷ Pf : 156-159 °C)

GC (de 180 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 12.86 min

IR (pastille KBr) cm⁻¹ : 3235 (ml) ; 2920 (f) ; 1428 (f, Si-Ph) ; 1384 (F) ; 1116 (m, Si-Ph) ; 699 (f)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 3.29 (sl, 1H, OH) ; 6.94 (t, J = 7.5, 3H) ; 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ; 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ; 7.16-7.24 (m, 13H) ; 7.34-7.40 (m, 3H)

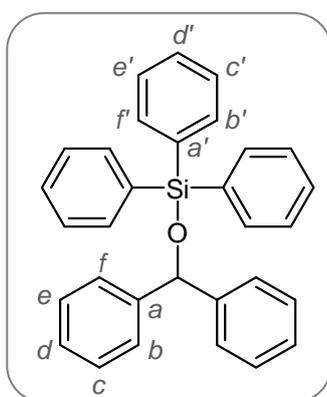
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 62.9 MHz) δ (ppm) : 126.4 (CH_{Ar}) ; 126.6 (CH_{Ar}) ; 126.9 (CH_{Ar}) ; 127.3 (CH_{Ar}) ; 128.7 (CH_{Ar}) ; 129.5 (CH_{Ar}) ; 131.5 (CH_{Ar}) ; 135.1 ($\text{C}_{\text{quaternaire}}$) ; 136.0 (CH_{Ar}) ; 142.6 ($\text{C}_{\text{quaternaire}}$) ; 145.1 ($\text{C}_{\text{quaternaire}}$)

Spectre de masse (IC/ NH_3) : m/z : 442 (1, M) ; 200 (16) ; 183 (58) ; 167 (100)

Spectre de masse (HR ESI $^+$) : masse mesurée : 465.1617

masse calculée : 465.1645 pour $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{NaOSi}$

Diphénylméthoxytri-phénylsilane 244



$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{OSi}$
442 g/mol

Cristaux blancs
 R_f (E.P./éther : 9/1) = 0.37

Dans un bicol de 25 mL muni d'une agitation magnétique, surmonté d'un réfrigérant, d'une entrée d'argon (par une aiguille à travers un bouchon à jupe rabattable) et préalablement purgé à l'argon sont ajoutés 1.3 mL (10.0 mmoles, 1.0 éq.) de chlorotriphénylsilane **170** (commercial) sur une solution contenant 1.8 g (10.0 mmoles, 1.0 éq.) de benzhydre **245** dans 5 mL de pyridine et 6 mL de xylène. Après apparition d'un précipité blanc, le milieu réactionnel est chauffé à 120 °C pendant 1 h. Après retour à température ambiante, ce dernier est filtré, hydrolysé par une solution 1 M d'acide chlorhydrique puis extrait 3 fois au diéthyléther. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées, séchées sur MgSO_4 puis concentrées. Sont alors obtenus, 3.60 g d'un solide blanc. Après purification par chromatographie sur gel de silice (pentane/dichlorométhane : 9/1), sont isolés 865 mg (7.5 mmoles) d'un solide blanc.

Rdt_{isolé} = 20 %

Pf : 86 °C (litt.¹⁴ Pf : 83-84 °C)

GC (de 180 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 12.98 min

IR (pastille KBr) cm^{-1} : 3069 (m, =CH) ; 3026 (m) ; 1492 (f) ; 1454 (f) ; 1427 (F, Si-Ar) ; 1116 (F, Si-Ar) ; 1061 (m) ; 1026 (f) ; 847 (f) ; 738 (m) ; 710 (F) ; 697 (F)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) δ (ppm) : 5.92 (s, 1H, $\text{Ph}_2(\underline{\text{CH}})\text{OSiPh}_3$) ; 7.16-7.25 (m, 5H) ; 7.28-7.34 (m, 10H) ; 7.36-7.43 (m, 5H) ; 7.51-7.56 (m, 5H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 90.6 MHz) δ (ppm) : 77.7 ($\text{Ph}_2(\underline{\text{CH}})\text{OSiPh}_3$) ; 126.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$) ; 127.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$) ; 128.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$) ; 129.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$) ; 134.1 ($\text{C}_{\text{quaternaire}}$) ; 135.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$) ; 144.3 ($\text{C}_{\text{quaternaire}}$)

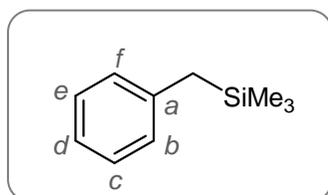
Spectre de masse (ESI $^+$) : m/z : 465 (51, M+Na) ; 373 (6) ; 167 (100)

Spectre de masse (HR ESI) : masse mesurée : 465.1623

masse calculée : 465.1645 pour $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{NaOSi}$

(14) Gilman, H.; Trepka, W. J. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1414–1418.

Benzyltriméthylsilane 201



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Si}$
164 g/mol

Huile incolore
 R_f (pentane) = 0.52

A partir de 277 mg (1.9 mmoles, 1.2 éq.) d'hexaméthylidisilane **135** (commercial), et 1.2 mL (1.9 mmoles, 1.2 éq.) de MeLi 1.6 M dans le diéthyléther, sont synthétisés suivant la méthode générale **B**, 1.9 mmoles (1.2 éq.) de triméthylsilylanion. Le milieu réactionnel est ensuite canulé à 0 °C sous pression d'argon, dans un second ballon préalablement purgé à l'argon et contenant 273 mg (1.6 mmoles, 1.0 éq.) de bromure de benzyle (commercial) fraîchement distillé dans 10 mL de THF à 0 °C. Après 5 h d'agitation, et retour à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé puis extrait trois fois au diéthyléther. Les phases organiques sont réunies, lavées, séchées sur MgSO_4 , puis concentrées sous pression réduite (250 mbars). Sont ainsi obtenus 365 mg d'une huile jaune. Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (pentane) sont isolés 83 mg (0.22 mmole) de benzyltriméthylsilane **201** sous forme d'une huile incolore.

Rdt isolé = 32 %

GC (de 120 °C à 250 °C, pente 10 °C/min - instrument 2) : tr = 4.84 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 2923 (m) ; 2853 (m) ; 1459 (m, Ph) ; 1114 (m, SiMe_3)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 360 MHz) δ (ppm) : 0.00 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 2.09 (s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 7.01. (dl, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_c , H_e) ; 7.08 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, H_d) ; 7.21 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_b , H_f)

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -1.9 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) ; 27.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2 \text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 123.8 (C_d) ; 128.1 ($\text{C}_b, \text{C}_c, \text{C}_e, \text{C}_f$) ; 140.5 (C_a)

Spectre de masse (IC/ NH_3) : m/z : 165 (8, $\text{M}+\text{H}^+$) ; 107 (30) ; 90 (100)

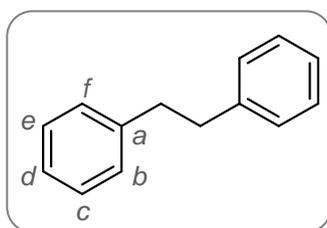
Spectre de masse (HR ESI $^-$) : non analysable par ESI $^+$

Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.^{15,16}

(15) Lambert, J. B.; Singer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10246–10248.

(16) Fraenkel, G.; Martin, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10336–10344.

1,2-diphényléthane 202



$\text{C}_{14}\text{H}_{14}$
182 g/mol

Solide blanc
 R_f (pentane) = 0.27

Le 1,2-diphényléthane **202** est obtenu comme produit secondaire lors de la synthèse du benzyltriméthylsilane **201** précédente. A partir de l'huile jaune brute de 365 mg, il est isolé après purification sur de gel de silice flash (pentane) dans une fraction de 76 mg (0.4 mmole) sous forme d'un solide blanc.

Rdt isolé = 26 %

Pf : 50 °C (litt.¹⁷ Pf : 52.5°C)

GC (de 120 °C à 250 °C, pente 10 °C/min - instrument 2) : tr = 10.42 min

IR (pastille KBr) cm^{-1} : 3026 (=CH) ; 2924 (m) ; 285 (m) ; 1451 (f, Ph) ; 1384 (F, Ph) ; 1118 (f) ; 713 (F) ; 696 (F)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 360 MHz) δ (ppm) : 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 3 H, $\text{H}_c, \text{H}_e, \text{H}_d$) ; 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, H_b, H_f)

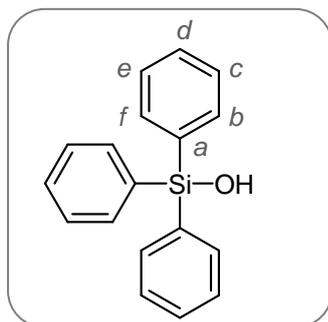
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 62.9 MHz) δ (ppm) : 37.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$) ; 123.3 (C_d) ; 128.5 ($\text{C}_b, \text{C}_c, \text{C}_e, \text{C}_f$) ; 141.8 (C_a)

Spectre de masse (IC/ NH_3) : m/z : 200 (100, $\text{M}+\text{NH}_4^+$) ; 108 (4)

Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.¹⁸

(17) Hoeg, D. F.; Lusk, D. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 928–929.

(18) Blangetti, M.; Fleming, P.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2870–2877.

Triphénylsilanol 260

$C_{18}H_{16}OSi$
276 g/mol

Cristaux blancs
 R_f (pentane/éther : 7/3) = 0.1

A partir de 87 mg (0.26 mmole, 1.3 éq.) de triméthyltriphényldisilane **173** recristallisé, et 190 μ L (0.21 mmole, 1.0 éq.) de MeLi 1.1 M dans le diéthyléther, sont synthétisés suivant la méthode générale **B**, 0.20 mmole (1.0 éq.) de silylanion. Le milieu réactionnel est ensuite placé à -78 °C, puis 4 mL (large excès) d'eau permutée sont ajoutés goutte à goutte. Après 4 h d'agitation et retour à température ambiante, le milieu réactionnel est extrait trois fois au pentane. Les phases organiques sont réunies, lavées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Sont ainsi obtenus 72 mg d'un solide blanc. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dépôt solide, 7/3 : E.P./diéthyléther), 54 mg (0.19 mmoles) de triphénylsilanol **260** sont isolés sous forme de cristaux blancs.

Rdt isolé = 97.5 %

Pf : 151 °C (litt.¹⁹ Pf : 152-154 °C)

GC (de 150 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : t_r = 1.9 min

IR (pastille KBr) cm^{-1} : 3289 (l, OH) ; 3068 (f, =CH) ; 1427 (f, Si-Ph) ; 1384 (F) ; 1119 (F, Si-Ph) ; 713 (m) ; 696 (m)

RMN 1H ($CDCl_3$; 360 MHz) δ (ppm) : 2.60 (sl, 1H, OH) ; 7.35-7.52 (m, 9H, H_c , H_d , H_e) ; 7.60-7.72 (m, 6H, H_b , H_f)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 62.9 MHz) δ (ppm) : 128.0 (C_c , C_e) ; 130.1 (C_d) ; 135.0 (C_a) ; 135.2 (C_b , C_f)

Spectre de masse (ESI $^-$) : m/z : 473(5) ; 275 (100, $M-H^+$) ; 134 (2)

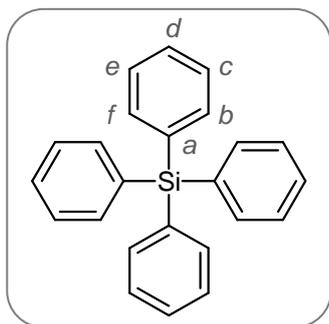
Spectre de masse (HR ESI $^-$) : masse mesurée : 275.0886

masse calculée : 275.0898 pour $C_{18}H_{15}OSi$

Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.²⁰

(19) Gilman, H.; Gaj, B. J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2471–2473.

(20) Lee, Y.; Seomoon, D.; Kim, S.; Han, H.; Chang, S.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1741–1743

Tétraphénylsilane 169

$C_{24}H_{20}Si$
336 g/mol

Solide blanc
 R_f (pentane) = 0.1

A partir de 337 mg (1.0 mmole, 1.0 éq.) triméthyltriphenyldisilane **173** recristallisé, et 0.7 mL (1.0 mmole, 1.0 éq.) de MeLi 1.5 M dans le diéthyléther, sont synthétisés suivant la méthode générale **B**, 1.0 mmole (1.0 éq.) de silylanion. Le milieu réactionnel est ensuite canulé à 0 °C sous pression d'argon, dans un second ballon préalablement purgé à l'argon et contenant 153 mg (1.0 mmoles, 1.0 éq.) bromobenzène (commercial) fraîchement distillé (55 °C, 20 mbars) dans 10 mL de THF à 0 °C. Après 1h30 d'agitation à l'abri de la lumière, et retour à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé puis extrait trois fois au diéthyléther. Les phases organiques sont réunies, lavées, séchées sur $MgSO_4$, puis concentrées sous pression réduite (250 mbars). Sont ainsi obtenus 369 mg d'un mélange inhomogène de solide et d'huile. Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (pentane, puis pentane/diéthyléther : 50/50) sont isolés 55 mg (0.16 mmole) de tétraphénylsilane **169** sous forme d'un solide blanc.

Rdt isolé = 16 %

Pf : 231 °C (litt.²¹ Pf : 230-232.5°C)

GC (de 70 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 18.14 min

IR (pastille KBr) cm^{-1} : 1427 (F, Si-Ph) ; 1384 (F) ; 1109 (F, Si-Ph) ; 706 (F)

RMN 1H ($CDCl_3$; 250 MHz) δ (ppm) : 7.35-7.45 (m, 12H) ; 7.56-7.60 (m, 8H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 90.6 MHz) δ (ppm) : 127.8 (C_b, C_f) ; 129.6 (C_d) ; 134.4 (C_a) ; 136.5 (C_c, C_e)

Spectre de masse (IE) : m/z : 336 (31, M^+) ; 259 (100) ; 199 (22) ; 181 (52) ; 129 (12) ; 105 (10)

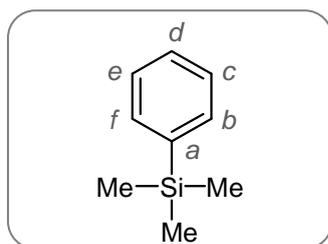
Spectre de masse (HR ESI) : non analysable par ESI⁺

Spectre de masse (IC/NH3) : non analysable par IC

Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.²²

(21) Wu, T. C.; Wittenberg, D.; Gilman, H. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 596–598.

(22) Yamanoi, Y.; Taira, T.; Sato, J.; Nakamura, I.; Nishihara, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4543–4546.

triméthylphénylsilane 251

$C_9H_{14}Si$
150 g/mol

Huile incolore
 R_f (pentane) = 0.7

Le composé est synthétisé suivant la méthode générale **B** avec 210 μL (1.0 mmole, 1.5 éq.) d'hexaméthylsilane **135**, de 0.5 mL (0.8 mmole, 1.0 éq.) de méthyllithium 1.6 M et de 251 mg (1.6 mmoles, 2.0 éq.) de bromobenzène commercial et préalablement distillé (55 °C, 20 mbars). Après 2h30 de réaction à l'abri de la lumière, le milieu réactionnel est hydrolysé, extrait au diéthyléther, puis évaporé. Sont ainsi obtenus 251 mg d'une huile jaune. Après purification par chromatographie sur gel de silice (pentane) sont isolés 71 mg (0.5 mmole) de triméthylphénylsilane **251** sous forme d'une huile incolore.

Rdt isolé = 59 %

GC (de 70 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 7.83 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 2963 (m) ; 1260 (F, Si-Me₃) ; 1092 (F) ; 1026 (F) ; 797 (F, SiMe₃)

Structure déterminée par HSQC

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 0.56 (s, 9H, SiCH₃) ; 7.34-7.38 (m, 3H, H_c, H_d, H_e) ; 7.51-7.55 (m, 2H, H_b, H_f)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -2.4 (SiCH₃) ; 127.8 (C_b, C_f) ; 129.0 (C_d) ; 134.1 (C_c, C_e) ; 136.5 (C_a)

Spectre de masse (HR APCI) : m/z : masse mesurée : 151.0991

masse calculée : 151.0938 pour C₉H₁₅Si

Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.²³

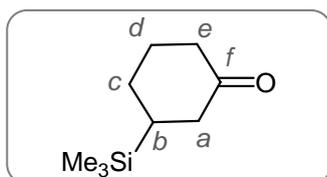
(23) Albanese, J. A.; Gingrich, D. E.; Schaeffer Jr., C. D.; Coley, S. M.; Otter, J. C.; Samples, M. S.; Yoder, C. H. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 365, 23–35.

Méthode générale C : addition 1,4 sur la cyclohexénone

Dans un bicol de 25 mL, muni d'une agitation magnétique, d'un bouchon à jupe rabattable, d'une entrée d'argon et préalablement purgé à l'argon, sont introduits 0.6 mmole (2.4 éq.) de disilane ainsi que 2 mL de THF anhydre et 0.5 mL de HMPT fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est alors plongé dans un bain à -78 °C. Après quelques minutes, 400 µL (0.6 mmole, 1 éq.) de MeLi à 1.6 M (et dont la concentration est systématiquement vérifiée par dosage à l'acide diphenylacétique) dans de l'éther sont additionnés au goutte à goutte. Puis le bain du milieu réactionnel est changé par un bain d'eau glacée. Après une heure d'agitation à 0 °C, 0.3 mmole (1.2 éq.) de composé cuivreux (CuCN, CuBr ou CuBr.Me₂S) sont ajoutés grâce à une boule d'introduction pour solide. Après 1 h d'agitation à 0 °C, le bain est changé pour placer de nouveau le milieu réactionnel à -78 °C. La cyclohexénone (0.25 mmole, 1.0 éq.) diluée dans 1 mL de THF est alors additionnée au goutte à goutte. Après 2 heures de réaction, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée en NH₄Cl. Le ballon est alors ouvert à l'air ambiant et le retour à température ambiante est effectué en 16 h. Puis le milieu est extrait 3 fois au diéthyléther, et les phases organiques sont réunies, est lavées 3 fois à l'eau, séchées sur MgSO₄, puis concentrées sous vide.

Une filtration rapide sur gel de silice sur un verre fritté ou une chromatographie sur gel de silice permet de purifier le composé désiré des éthers silylés formés au cours de la réaction.

3-(triméthylsilyl)cyclohexanone 203



C₉H₁₈OSi
170 g/mol

Huile incolore
R_f (pentane/éther : 8/3) = 0.33

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale C. A partir de 570 mg (3.8 mmoles, 2.4 éq.) d'hexaméthylidisilane **135** (commercial), de 395 mg (1.9 mmoles, 1.2 éq.) de CuBr.DMS et de 2.3 mL (3.8 mmoles, 2.4 éq.) de MeLi 1.5 M dans 1 mL de HMPT fraîchement distillé et 4 mL de THF anhydre, et de 154 mg (1.6 mmoles, 1 éq.) cyclohexénone (commerciale) dans du THF à -78 °C sont obtenus 282 mg d'une huile jaune. Après filtration rapide sur gel de silice, sont isolés 240 mg (1.4 mmoles) de 3-(triméthylsilyl)cyclohexanone **203** sous forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} = 88%

GC (de 50 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 5.64 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 2954 (F) ; 2930 (F) ; 2848 (f) ; 1712 (F, C=O) ; 1445 (f) ; 1420 (f) ; 1249 (F ; SiMe_3) ; 1228 (m) ; 1080 (f) ; 877 (f) ; 836 (F, SiMe_3)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz) δ (ppm) : 0.00 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 1.08 (tt, 1H, $J = 12.5$ Hz, 3 Hz, H_b) ; 1.45 (qd, 1H, $J = 12.5$ Hz, 3 Hz, H_d) , 1.67-1.87 (m, 2H, H_c , H_d') , 2.11 (t, 1 H, $J = 12.5$ Hz, H_a) ; 2.19-2.40 (m, 5H, H_c , H_e , $\text{H}_{e'}$, $\text{H}_{a'}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -3.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 26.0 (C_d) ; 28.0 (C_b) ; 29.9 (C_c) ; 41.9 (C_a) ; 42.4 (C_e) ; 212.8 (C_f)

Spectre de masse (ESI $^+$) : m/z : 703 (12) ; 363 (100) ; 289 (21) ; 205 (33) ; 193 (33, $\text{M}+\text{Na}$) ; 81 (5)

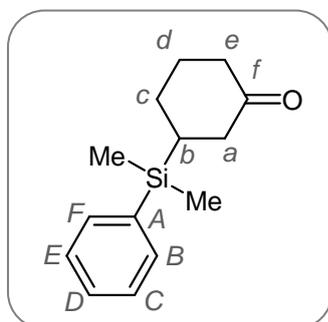
Spectre de masse (HR ESI $^+$) : m/z : masse mesurée : 193.1018

masse calculée : 193.1019 pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NaOSi}$

Les spectres RMN sont en accord avec la littérature.²⁴

(24) Cren, S.; Schär, P.; Renaud, P.; Schenk, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2942–2946.

3-(diméthylphénylsilyl)cyclohexanone 276



$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{OSi}$
232 g/mol

Huile incolore
 R_f (pentane/éther : 8/3) = 0.33

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **C**. A partir de 250 mg (1.2 mmoles, 2.4 équ.) pentaméthylphényldisilane **208**, de 124 mg (1.9 mmoles, 1.2 équ.) de $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$, de 825 μL (1.2 mmoles, 2.4 équ.) de MeLi (1.6 M) dans 1 mL de HMPT et 4 mL de THF anhydre, et de 48 mg (0.5 mmole, 1 équ.) cyclohexénone (commerciale) dans du THF à -78 °C sont obtenus 279 mg d'une huile jaune. Après purification par chromatographie sur gel de silice (pentane/éther : 8/3), sont isolés 110 mg (0.47 mmole) de 3-(diméthylphénylsilyl)cyclohexanone **276** sous forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} = 96 %

GC (de 50 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : $t_r = 12.6$ min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3068 (f); 2954 (m); 2930 (m); 2859 (f); 1711 (F, C=O); 1427 (F, Si-Ph); 1249 (m, SiMe₂); 1227 (m); 1114 (F; Si-Ph); 832 (F, SiMe₂); 736 (m); 701 (m)

Structure déterminée par HSQC

RMN ¹H (CDCl₃; 250 MHz) δ (ppm): 0.31 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 1.24-1.52 (m, 2H, H_b, H_d); 1.63-1.75 (m, 1H, H_c); 1.82 (d, J = 13 Hz, H_{d'}); 2.10 (t, 1H, J = 14 Hz, H_a); 2.04-2.40 (m, 5H, H_a, H_c, H_e, H_{e'}, H_{a'}); 7.37-7.39 (m, 3H, H_C, H_D, H_E); 7.47-7.50 (m, 2H, H_B, H_F)

RMN ¹³C (CDCl₃; 62.9 MHz) δ (ppm): -5.4 (Si(CH₃)₂); 26.0 (C_d); 27.6 (C_b); 29.7 (C_c); 41.9 (C_e); 42.4 (C_a); 127.8 (C_E, C_C); 129.3 (C_D); 134.2 (C_B, C_F); 136.6 (C_A); 212.7 (C_f)

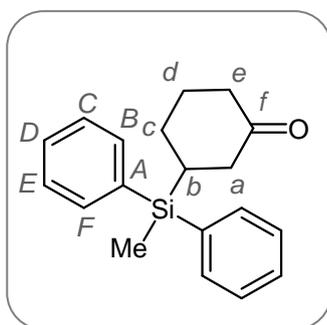
Spectre de masse (IE) : m/z : 232 (3, M⁺); 156 (17); 135 (100); 105 (18)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : non analysable par ESI⁺

Le spectre RMN est en accord avec la littérature.²⁵

(25) Calderone, J. A.; Santos, W. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2090–2093.

3-(méthyldiphénylsilyl)cyclohexanone 275



C₁₉H₂₂OSi
294 g/mol

Solide jaune
R_f (pentane/éther : 8/3) = 0.30

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **C**. A partir de 299 mg (1.2 mmoles, 2.4 équ.) 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-phényldisilane **211**, de 127 mg (0.6 mmole, 1.2 équ.) de CuBr.DMS, de 825 μL (1.2 mmoles, 2.4 équ.) de MeLi (1.6 M) dans 1 mL de HMPT et 4 mL de THF anhydre, et de 50 mg (0.5 mmole, 1 équ.) cyclohexénone (commerciale) dans du THF à -78 °C sont obtenus 274 mg de brut réactionnel. Après purification par chromatographie sur gel de silice (pentane/éther : 8/3), sont isolés 142 mg (0.5 mmole) de 3-(diméthylphénylsilyl)cyclohexanone **275** sous forme d'une huile qui cristallise très lentement.

Rdt_{isolé} = 97 %

Pf = 64 °C

GC (de 50 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 17.83 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} = 3068 (m) ; 2954 (m) ; 2932 (m) ; 2858 (f) ; 1709 (F, C=O) ; 1427 (F, Si-Ph) ; 1253 (f, SiMe) ; 1228 (m) ; 1113 (F ; Si-Ph) ; 788 (F, SiMe) ; 737 (F) ; 700 (F)

Structure déterminée par HSQC

RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz) δ (ppm) : 0.56 (s, 3H, SiCH_3) ; 1.51 (qd, 1H, $J = 12.5 \text{ Hz}, 3.5 \text{ Hz}, \text{H}_b$) ; 1.68-1.83 (m, 2H, H_c, H_d) ; 1.86 (dl, 1H, $J = 14 \text{ Hz}, \text{H}_d$) ; 2.11-2.44 (m, 5H, $\text{H}_c, \text{H}_a, \text{H}_e, \text{H}_e', \text{H}_a'$) ; 7.36-7.44 (m, 6H, $\text{H}_c, \text{H}_d, \text{H}_e$) ; 7.51-7.57 (m, 4H, H_b, H_f)

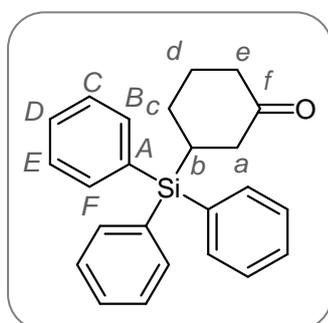
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -6.4 (SiCH_3) ; 26.0 (C_b) ; 26.2 (C_d) ; 29.6 (C_c) ; 41.8 (C_e) ; 42.5 (C_a) ; 127.9 (C_e, C_c) ; 129.5 (C_d) ; 134.6 (C_a) ; 134.8 (C_b, C_f) ; 212.3 (C_f)

Spectre de masse (ESI^+) : m/z : 317(100, $\text{M}+\text{Na}$) ; 217 (16) ; 139(3)

Spectre de masse (HR ESI^+) : m/z : masse mesurée : 317.1329

masse calculée : 317.1332 pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaOSi}$

3-(triphénylsilyl)cyclohexanone 274



$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{OSi}$
356 g/mol

Solide blanc
 R_f (pentane/éther : 8/3) = 0.30

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **C**. A partir de 199 mg (0.6 mmoles, 2.4 éq.) triméthyltriphényldisilane **173**, de 62 mg (0.6 mmole, 1.2 éq.) de $\text{CuBr}\cdot\text{DMS}$, de 400 μL (0.6 mmole, 2.4 éq.) de MeLi (1.6 M) dans 0.5 mL de HMPT et 2 mL de THF anhydre, et de 24 mg (0.25 mmole, 1 éq.) cyclohexénone (commerciale) dans du THF à -78 °C sont obtenus 201 mg de brut réactionnel. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/diéthyléther : 8/3), sont isolés 88 mg (0.24 mmole) de 3-(triphénylsilyl)cyclohexanone **274** sous forme d'un solide blanc.

$\text{Rdt}_{\text{isolé}} = 99 \%$

Pf : 153 °C

GC (de 50 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 16.88 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 2952 (f) ; 1705 (F, C=O) ; 1428 (F, Si-Ph) 1384 (F) ; 1110 (F, Si-Ph) ; 743 (m) ; 701 (F)

Structure déterminée par HSQC

RMN ^1H (CDCl_3 ; 360 MHz) δ (ppm) : 1.15-1.37 (m, 1H, H_b) ; 1.55-1.63 (m, 1H, H_d), 1.81 (qt, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 3.6 Hz, 1H, H_c) ; 2.06-2.30 (m, 4H, H_e , H_d , H_a , H_c') ; 2.41 (dl, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 1H, H_e') ; 2.59 (dq, $J = 14.4 \text{ Hz}$, 3.6 Hz) ; 7.38-7.48 (m, 9H, H_c , H_D , H_E) ; 7.56-7.66 (m, 6H, H_B , H_F)

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 90.6 MHz) δ (ppm) : -3.74 (SiCH_3) ; 26.0 (C_b ou C_d) ; 28.0 (C_b ou C_d) ; 29.9 (C_c) ; 41.9 (C_e) ; 42.4 (C_a) ; 127.8 (C_E ou C_C) ; 129.7 (C_D) ; 130.0 (C_E ou C_C) ; 134.9 (C_B ou C_F) ; 135.9 (C_B ou C_F) ; 212.8 (C_f)

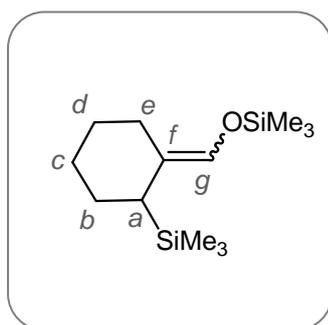
Spectre de masse (ESI^+) : m/z : 593 (6) ; 497 (55) ; 379 (100, M+Na) ; 279 (16) ; 201 (4)

Spectre de masse (HR ESI^+) : m/z : masse mesurée : 379.1477

masse calculée : 379.1489 pour $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NaOSi}$

Méthode générale D : addition 1,4 sur le cyclohexanecarboxaldéhyde

Dans un bicolcol de 25 mL, muni d'une agitation magnétique, d'un bouchon à jupe rabattable, d'une entrée d'argon et préalablement purgé à l'argon, sont introduits 0.6 mmole (2.4 éq.) de disilane ainsi que 2 mL de THF anhydre et 0.5 mL de HMPT fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est alors plongé dans un bain à -78 °C. Après quelques minutes, 400 µL (0.6 mmole, 1 éq.) de MeLi à 1.6 M (et dont la concentration est systématiquement vérifiée par dosage à l'acide diphénylacétique) dans de l'éther sont additionnés au goutte à goutte. Puis le bain du milieu réactionnel est changé par un bain d'eau glacée. Après une heure d'agitation à 0 °C, 0.3 mmole (1.2 éq.) de composé cuivreux (CuCN, CuI, CuBr ou CuBr.Me₂S) sont ajoutés grâce à une boule d'introduction pour solide. Après 1 h d'agitation à 0 °C, le bain est changé pour placer de nouveau le milieu réactionnel à -78 °C. Le cyclohexanecarboxaldéhyde (0.25 mmole, 1.0 éq.) diluée dans 1mL de THF est alors additionnée au goutte à goutte. Après une heure d'agitation à -78 °C, 100 µL de TMSCl (3 éq.) sont ajoutés goutte à goutte. Après retour à température ambiante en 4 heures, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée en NH₄Cl. Le ballon est alors ouvert à l'air ambiant pendant 16 h. Puis le milieu est extrait 3 fois au diéthyléther, et les phases organiques sont réunies, est lavées 3 fois à l'eau, séchées sur MgSO₄, puis concentrées sous vide. Une filtration sur gel de silice permet de purifier le composé désiré des éthers silylés formés au cours de la réaction.

1-Triméthyl-2-(triméthylsilyl)cyclohexylidène]méthoxysilane 281

C₁₃H₂₈OSi₂
256 g/mol

Huile incolore
R_f (pentane/éther : 8/2) = 0.81

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **D**. A partir de 560 mg (3.8 mmoles, 2.4 éq.) d'hexaméthylidisilane **135** (commercial), de 395 mg (1.9 mmoles, 1.2 éq.) de CuBr.DMS et de 2.8 mL (3.8 mmoles, 2.4 éq.) de MeLi 1.4 M dans 1 mL de HMPT fraîchement distillé et 4 mL de THF anhydre, et de 176 mg (1.6 mmoles, 1 éq.) cyclohexénecarboxaldéhyde (commercial) dans du THF à -78 °C (et 100 µL de TMSCl) sont obtenus 550 mg d'une huile verte. Après purification par filtration rapide sur gel de silice (éther de pétrole/diéthyléther : 9.5/0.5), sont isolés 405 mg

(1.58 mmoles) de 1-triméthyl-2-(triméthylsilyl)cyclohexylidène]méthoxysilane **281** sous forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} = 99 %

GC (de 50 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 8.42 min et 8.50 min

IR (film sur pastille NaCl) cm⁻¹ : 2956 (F) ; 2928 (F) ; 2853 (F) ; 1662 (F, C=O) ; 1252 (F ; SiMe₃) ; 1142 (m) ; 842 (F, SiMe₃)

Spectres attribués par HSQC

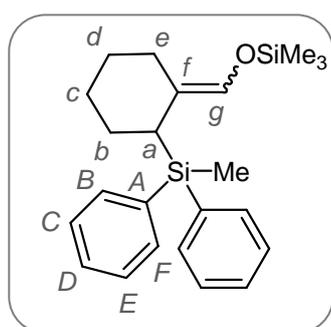
RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) δ (ppm) : 0.03 (s, 3H, -OSi(CH₃)₃) ; 0.16 (Si(CH₃)₃) ; 1.19-1.88 (m, 8H, H_b, H_c, H_e, H_d) ; 2.51-2.59 (m, 1H, H_a) ; 5.94 (s, 0.92 H, H_{éthylénique} (isomère 1)) ; 6.05 (s, 0.18 H, H_{éthylénique} (isomère 2))

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -0.95 (-OSi(CH₃)₃) ; -0.56 (Si(CH₃)₃) ; 24.4 (C_b ou C_c ou C_d ou C_e) ; 24.8 (C_a (isomère 2)) ; 25.6 (C_b ou C_c ou C_d ou C_e) ; 26.9 (C_b ou C_c ou C_d ou C_e) ; 28.4 (C_b ou C_c ou C_d ou C_e) ; 29.7 (C_a (isomère 1)) ; 121.7 (C_g (isomère 2)) ; 123.6 (C_g (isomère 1)) ; 129.7 (C_g (isomère 2)) ; 129.9 (C_g (isomère 1))

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z : 183 (8) ; 129 (15) ; 112 (100) ; 90 (92) (pic à M +NH₄⁺ absent)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : non analysable par ESI⁺

1-Triméthyl-2-(métyldiphénylsilyl)cyclohexylidène]méthoxysilane 283



C₂₃H₃₂OSi₂
380 g/mol

Huile incolore
R_f (pentane/éther : 8/2) = 0.79

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **D**. A partir de 293 mg (1.2 mmoles, 2.4 équ.) 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-phényldisilane **211** (commercial), de 124 mg (0.6 mmoles, 1.2 équ.) de CuBr.DMS et de 860 µL (1.2 mmoles, 2.4 équ.) de MeLi 1.4 M dans 1 mL de HMPT fraîchement distillé et 4 mL de THF anhydre, et de 55 mg (0.5 mmoles, 1 équ.) cyclohexénecarboxaldéhyde (commercial) dans du THF à -78 °C (et 100 µL de TMSCl) sont obtenus 297 mg d'une huile jaune. Après purification par filtration rapide sur gel de silice (éther de pétrole/diéthyléther : 9.5/0.5), sont isolés 55 mg (0.15 mmoles) de

1-triméthyl-2-(métyldiphénylesilyl)cyclohexylidène]méthoxysilane **283** sous forme d'une huile incolore.

Rdt = 27 %

GC (de 50 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 14.02 et 14.48 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3068 (m) ; 2956 (F) ; 2929 (F) ; 2854 (F) ; 1664 (F, C=O) ; 1432 (F, Si-Ph) ; 1252 (F ; SiMe₃) ; 1142 (m) ; 1116 (F, Si-Ph) ; 836 (F, SiMe₃)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 0.20 (s, 9H, -OSiCH₃) ; 0.30 (s, 1.3 H, SiCH₃(isomère 1)), 0.31 (s, 1.7 H, SiCH₃(isomère 2)) ; 1.15-1.24 (m, 1H) ; 1.43-1.55 (m, 4H) ; 1.72-1.80 (m, 2H), 2.16-2.21 (m, 1H) ; 3.18 (dl, 1H) ; 5.92 (s, 1 H, H_g(isomère 1)) ; 6.07 (s, 0.83 H, H_g(isomère 2)) ; 7.37-7.41 (m, 6H, H_C, H_D, H_E) ; 7.55-7.59 (m, 4H, H_B, H_F)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 90.6 MHz) δ (ppm) : -2.7 et -2.4 (OSi(CH₃)₃) ; -0.7 et -0.5 (-SiCH₃) ; 22.5 ; 24.8 et 25.2 ; 26.5 et 27.0 ; 27.7 ; 28.9 et 29.5 ; 127.4 (C_C, C_E) ; 128.8 (C_D) ; 134.8 (C_B, C_F)

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z : 398 (7, M+NH₄⁺) ; 303 (25) ; 226 (100)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : non analysable par ESI⁺

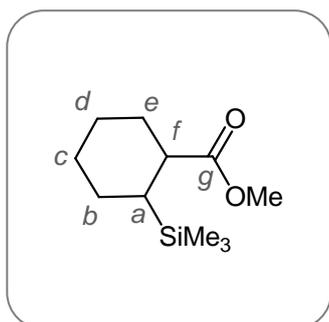
Méthode générale E : addition 1,4 sur le cyclohexèncarboxylate de méthyle

Dans un bicol de 25 mL, muni d'une agitation magnétique, d'un bouchon à jupe rabattable, d'une entrée d'argon et préalablement purgé à l'argon, sont introduits 0.6 mmole (2.4 équ.) de disilane ainsi que 2 mL de THF anhydre et 0.5 mL de HMPT fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est alors plongé dans un bain à -78 °C. Après quelques minutes, 400 μL (0.6 mmole, 1 équ.) de MeLi à 1.6 M (et dont la concentration est systématiquement vérifié par dosage à l'acide diphénylacétique) dans de l'éther sont additionnés au goutte à goutte. Puis le bain du milieu réactionnel est changé par un bain d'eau glacée. Après une heure d'agitation à 0 °C, 0.3 mmole (1.2 équ.) de composé cuivreux (CuI.0.75.DMS ou CuBr.DMS) sont ajoutés grâce à une boule d'introduction pour solide. Après 1 h d'agitation à 0 °C, le bain est changé pour placer de nouveau le milieu réactionnel à -78 °C ou -40 °C. Le composé α,β -insaturé (0.25 mmole, 1.0 équ.) diluée dans 1 mL de THF est alors additionnée au goutte à goutte. Après retour à température ambiante en 4 heures, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée en NH₄Cl. Le ballon est alors ouvert à l'air ambiant pendant 16 h.

Puis le milieu est extrait 3 fois au diéthyléther, et les phases organiques sont réunies, est lavées 3 fois à l'eau, séchées sur MgSO_4 , puis concentrées sous vide.

Une chromatographie sur gel de silice permet de purifier le composé désiré des éthers silylés formés au cours de la réaction.

2-(triméthylsilyl)cyclohexanecarboxylate de méthyle 285



$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$
214 g/mol

Huile incolore
 R_f (pentane/éther : 6/3) = 0.72

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **E**. A partir de 573 mg (3.9 mmoles, 2.4 équ.) d'hexaméthylsilylène **135** (commercial), de 395 mg (1.9 mmoles, 1.2 équ.) de CuBr.DMS et de 2.3 mL (3.8 mmoles, 2.4 équ.) de MeLi 1.5 M dans 1 mL de HMPT fraîchement distillé et 4 mL de THF anhydre, et de 224 mg (1.6 mmoles, 1.0 équ.) cyclohexénecarboxylate de méthyle (commerciale) dans du THF à -78°C sont obtenus 341 mg d'une huile jaune. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/diéthyléther : 9/1), sont isolés 186 mg (0.9 mmoles) de 2-(triméthylsilyl)cyclohexanecarboxylate de méthyle **285** sous forme d'une huile incolore.

$R_{dt_{\text{isolé}}} = 54\%$

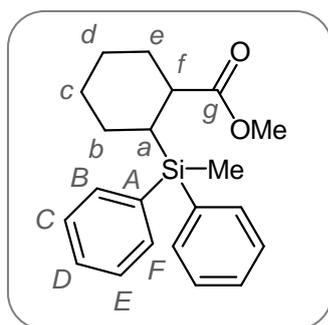
IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 2949 (F) ; 2849 (F) ; 2854 (F) ; 1736 (F, C=O) ; 1445 (f) ; 1248 (F ; SiMe_3) ; 1161 (m) ; 835 (F, SiMe_3)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz) δ (ppm) : -0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 0.84-0.93 (m, 1H, H_b ou H_d) ; 1.20-1.31 (m, 1H) et 1.55-1.99 (m, 5H, H_a , $\text{H}_{b'}$, H_c , H_e et $\text{H}_{c'}$ ou $\text{H}_{e'}$, $\text{H}_{d'}$) ; 2.20-2.26 (m, 1H, H_b ou H_d) ; 2.71 (sl, 1H, H_f) ; 3.65 (s, OCH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -2.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 22.9 (C_c ou C_e) ; 24.1 (C_c ou C_e) ; 27.3 (C_b ou C_d) ; 28.52 (C_a) ; 29.8 (C_b ou C_d) ; 41.1 (C_f) ; 51.0 (OCH_3)

Spectre de masse (IC/ NH_3) : m/z : 232 (45, $\text{M}+\text{NH}_4^+$) ; 199 (100) ; 150 (27)

Spectre de masse (HR ESI $^+$) : non analysable par ESI $^+$

2-(méthyldiphénylsilyl)cyclohexanecarboxylate de méthyle 286

$C_{21}H_{26}O_2Si$
338 g/mol

Huile incolore
 R_f (pentane/éther : 8/2) = 0.76

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **E**. A partir de 520 mg (1.9 mmoles, 2.4 éq.) 1,1,1,2-tétraméthyl-2,2-diphényldisilane **211** (commercial), de 197 mg (0.9 mmoles, 1.2 éq.) de CuBr.DMS et de 1.3 mL (0.8 mmoles, 2.4 éq.) de MeLi 1.6 M dans 0.5 mL de HMPT fraîchement distillé et 2 mL de THF anhydre, et de 112 mg (0.8 mmoles, 1.0 éq.) cyclohexénecarboxylate de méthyle (commerciale) dans du THF à -40 °C, sont obtenus 456 mg d'une huile jaune. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/diéthyléther : 9/1), sont isolés 152 mg (0.45 mmoles) de 2-(triméthylsilyl)cyclohexanecarboxylate de méthyle **286** sous forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} = 56 %

GC (de 100 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 12.97 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3067 (m) ; 2948 (F) ; 2854 (F) ; 1737 (F, C=O) ; 1430 (F, Si-Ph) ; 1247 (F, SiMe₃) ; 1229 (m) ; 1110 (F, Si-Ph) ; 802 (F, SiMe₃) ; 738 (F) ; 699 (F)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₃) ; 1.32 (m, 1H, H_b ou H_d) ; 1.56-1.79 (m, 6H, H_a H_b, H_c, H_e et H_{c'} ou H_{e'}, H_{d'}) ; 1.87-1.99 (m, 1H, H_{c'} ou H_{e'}) ; 2.02-2.10 (m, 1H, H_b ou H_d) ; 2.75 (sl, 1H, H_f) ; 3.37 (s, OCH₃) ; 7.35-7.40 (m, 6H, H_C, H_D, H_E) ; 7.51-7.60 (m, 4H, H_B, H_F)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -2.4 (SiCH₃) ; 22.6 (C_c ou C_e) ; 24.1 (C_c ou C_e) ; 26.8 (C_a) ; 27.5 (C_b ou C_d) ; 30.6 (C_b ou C_d) ; 40.8 (C_f) ; 50.6 (OCH₃) ; 127.6 (C_C et C_E) ; 129.2 (C_D) ; 134.7 (C_B ou C_F) ; 137.4 (C_B ou C_F) ; 137.4 (C_A) ; 175.5 (C_g)

Spectre de masse (IE) : m/z : 338 (6, M⁺) ; 261 (100) ; 197 (89) ; 151 (51) ; 121 (31)

non analysable par IC, ni par ESI⁺

Modes opératoires du chapitre III

Méthode générale F : préparation d'une solution 1 m d'organomagnésien

Dans un bicol de 100 mL muni d'une agitation magnétique, d'une ampoule de coulée isobare, d'un réfrigérant et préalablement purgé à l'argon, sont introduits 2.21 g (92.5 mmoles, 1.7 équ.) de copeaux de magnésium, 2 mL de solvant anhydre (THF ou diéther) et 137 μ L (1.6 mmoles, 0.03 équ.) de 1,2-dibromoéthane. Puis une solution de bromure d'alkyle (53 mmoles, 1.0 équ.) dans 51 mL de solvant est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est chauffé jusqu'à l'apparition d'un dégagement gazeux, puis il est chauffé et agité à 40 °C si le solvant de synthèse est le THF ou est simplement agité si le solvant de synthèse est le diéther pendant 16 h. Après refroidissement du milieu réactionnel et arrêt de l'agitation, la solution est conservée sous argon au maximum 2 jours.

Un dosage acido-basique en retour permet d'accéder au titre de la solution et au rendement de la réaction selon l'équation suivante :

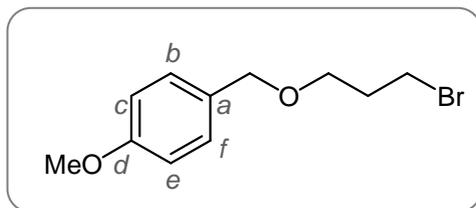
$$Rdt = \frac{n_{RMgX}}{n_{RX}} = \frac{[RMgX] * V_{RX}}{n_{RX}} \equiv [RMgX]$$

$$\text{Car } \frac{V_{RX}}{n_{RX}} = [RX] = 1 \text{ mol/L}$$

Pour ce faire, 0.5 mL sont prélevés du milieu réactionnel pour réagir avec 10 mL d'une solution 0.1 M de HCl. Le réactif de Grignard n'ayant pas réagi est dosé avec une solution 0.1 M de NaOH en présence de phénolphtaléine.

$$n_{RMgX} = n_{HCl} - n_{HCl(dosé)} = n_{HCl} - n_{NaOH}$$

$$[RMgX] = \frac{V_{HCl} * [HCl] - V_{NaOH} * [NaOH]}{V_{RMgX}}$$

Bromure de *p*-méthoxybenzyloxypropyle 292

$C_{11}H_{15}BrO_2$
259 g/mol

Huile incolore
Rf (E.P./AcOEt : 8/2) = 0.52

Dans un ballon monocol de 250 mL muni d'une ampoule de coulée isobare surmontée d'une garde à $CaCl_2$ sont introduits 138 mg (5.5 mmoles, 0.2 éq.) de NaH et 60 mL de diéthyloxy anhydre. Une solution de 4.40 g (32.0 mmoles, 1.1 éq.) d'alcool méthoxybenzylique **289** (commercial) dans 35 mL de diéthyloxy anhydre sont ajoutés gouttes à gouttes en 30 minutes. Lorsque le dégagement gazeux de H_2 est terminé, le milieu réactionnel est placé dans un bain à 0 °C (eau glacée et sel). Puis 3.2 mL (32 mmoles, 1.1 éq.) de trichloroacétonitrile (commercial) sont ajoutés. Après 4 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est placé à l'évaporateur rotatif (40 mbars, 40 °C). Le résidu est repris dans une solution de 50 mL d'éther de pétrole fraîchement distillé et 0.16 mL de méthanol. Puis 4.05 g (29 mmoles, 1.0 éq.) de bromopropanol **291** (commercial) et 350 mg (0.2 éq. massique en bromopropanol) d'acide sulfonique de camphre sont ajoutés sous agitation magnétique. Après 16 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite et lavé avec un mélange de 60 mL de cyclohexane et 30 mL de dichlorométhane. Le filtrat est lavé trois fois avec une solution saturée en bicarbonate de sodium. La phase organique est ensuite évaporée (40 mbars, 40 °C). Une huile jaune de 7.61 g est ainsi obtenue ($Rdt_{brut} = 100\%$).

Le brut réactionnel est distillé sous vide (8.10^{-2} Torr). Le composé désiré est distillé à 100°C (8.10^{-2} Torr). Sont ainsi isolés 6.33 g (24.0 mmoles) de Bromure de *p*-(méthoxybenzyloxy)propyle **292** sous forme d'une huile incolore.

$Rdt_{isolé} = 84\%$

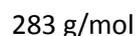
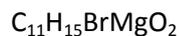
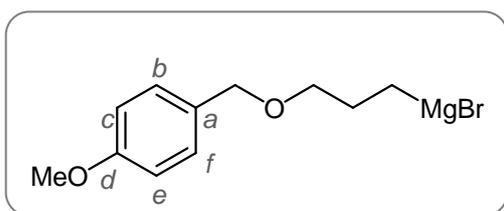
Eb : 120 °C (8.10^{-2} Torr)

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3068 (m, =CH) ; 2953 (m) ; 2894 (F, Me-O) ; 1428 (F, C=C_{Ar}) ; 1006 (F, C-O-C) ; 834 (F)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 2.13 (q, 2H, -CH₂Br) ; 3.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂Br ou OCH₂CH₂CH₂Br) ; 3.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂Br ou OCH₂CH₂CH₂Br) ; 3.82 (s, 3H, OMe) ; 4.46 (s, 2H, PhCH₂O) ; 6.89 (d, J = 9 Hz, 2H, H_c, H_e) ; 7.27 (d, J = 9 Hz, 2H, H_b, H_f)

Les spectres RMN sont en accord avec les données de la littérature.²⁶

(26) Dahan, A.; Portnoy, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6480–6482.

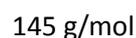
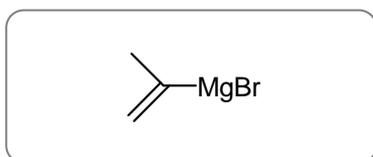
Bromure de p-méthoxybenzyloxypropylmagnésium

Le composé est synthétisé suivant la méthode générale **F**. A partir de 6.47 g (25.0 mmoles) de bromure de *p*-méthoxybenzyloxypropyle **292** dans 25 mL de THF anhydre et après activation avec 110 μL (1.2 mmole, 0.05 éq.) de 1,2-bromoéthane, est obtenue une solution de couleur marron. Des rendements en bromure de *p*-méthoxybenzyloxypropylmagnésium variant entre 85 % et 99 % sont ainsi calculés par le dosage en retour.

Rdt_{THF} = 85 - 99 %

Lorsque cette synthèse est réalisée dans 25 mL de diéthyléther des rendements de en bromure de *p*-méthoxybenzyloxypropylmagnésium variant entre 66 % et 75 % sont calculés.

Rdt_{diéthyléther} = 66 - 75 %

Bromure d'isopropénylmagnésium

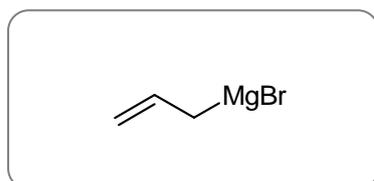
Le composé est synthétisé suivant la méthode générale **F**. A partir de 3.02 g (25.0 mmoles) de bromure d'isopropényle commercial dans 25 mL de THF anhydre et après activation avec 100 μL (1.2 mmoles, 0.05 éq.) de 1,2-bromoéthane, est obtenue une solution de couleur grise. Des rendements en bromure d'isopropénylmagnésium variant entre 95 % et 99 % sont ainsi calculés par le dosage en retour.

Rdt_{THF} = 95 - 99 %

Dans le diéthyléther, l'opération est réalisée sur 4.32 g (30 mmoles) de bromure d'isopropényle commercial dans 30 mL de diéthyléther. Des rendements d'isopropénylmagnésium variant entre 66 % et 75 % sont ainsi calculés.

Rdt_{diéthyléther} = 50-74 %

Bromure d'allylmagnésien



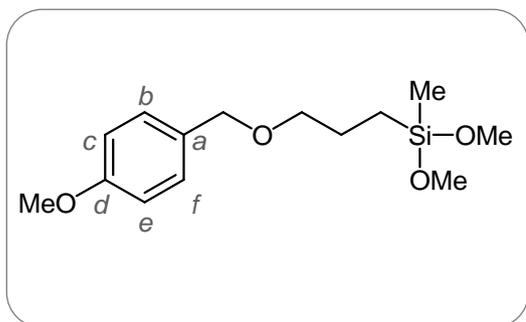
C₃H₅BrMg
145 g/mol

CAS : 1730-28-2
Composé commercial ACROS

Méthode générale G : préparation des méthoxysilanes fonctionnalisés

Dans un bicol muni d'une agitation magnétique, d'un bouchon à jupe rabattable ou d'une ampoule de coulée isobare, d'une entrée d'argon et préalablement purgé, est réalisée une solution 1 M contenant 1.0 équivalent de méthoxysilane dans un solvant anhydre (THF ou diéthyloxy). Le bicol est ensuite plongé dans un bain à 0 °C (eau glacée et sel). Puis une solution environ 0.5 M contenant 1.0 équivalent d'un organomagnésien dans le THF ou le diéthyloxy est introduite goutte à goutte via une seringue ou une ampoule de coulée isobare. Après 30 minutes d'agitation, le bain est retiré et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h. Puis le solvant est évaporé sous pression réduite. De l'éther de pétrole ou du pentane fraîchement distillé est alors ajouté dans le milieu réactionnel. Après 1 h d'agitation à température ambiante, les sels de magnésium sont éliminés du milieu réactionnel par filtration sur verre fritté contenant de la célite sous pression réduite (20 mbars).

Après un nouvel ajout d'éther de pétrole ou de pentane, le milieu réactionnel est hydrolysé puis extrait 3 fois au pentane. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau jusqu'à pH constant, séchées sur MgSO₄, puis concentré sous vide. Le composé désiré est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par distillation sous pression réduite (trompe à eau munie d'une colonne desséchante ou pompe à palettes).

diméthoxy(4-méthoxybenzyloxypropyl)méthylsilane 301

$C_{14}H_{24}O_4Si$
284 g/mol

Huile incolore
 R_f (E.P./AcOEt : 9/1) = 0.24

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale F. A partir 3.55 g (26.0 mmoles) de triméthoxyméthylsilane commercial dans 25 mL de THF, et de 17 mL (17.0 mmoles, 0.7 équ.) d'une solution 1 M de bromure de *p*-méthoxybenzyloxypropylmagnésium dans du THF, sont obtenus 3.43 g d'une huile jaune ($Rdt_{brut} = 72\%$). Le composé désiré est purifié par distillation sous pression réduite (8.10^{-2} Torr). Lors d'un premier palier à 80°C, 0.44 g du 1-méthoxy-4-(propoxyméthyl)benzène **297** sont obtenus. Sont ensuite isolés 2.25 g (7.9 mmoles) de diméthoxy(4-méthoxybenzyloxypropyl)méthylsilane **301** lors d'un second palier à 120°C.

$Rdt_{isolé} = 47\%$

Eb : 120 °C sous 8.10^{-2} Torr

GC (de 100 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : $tr = 13.2$ min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 2937 (F, C-H_{Ar}) ; 2836 (F) ; 1613 (m, C=C) ; 1514 (F) ; 1442 (f, C=C) ; 1362 (f, Si-Me) ; 1302 (m) ; 1248 (F, Si-Me) ; 1180 (m, Si-OMe) ; 1088 (F, Si-OMe) ; 1037 (f) ; 837 (F, 769)

Structure déterminée par HSQC

RMN ¹H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 0.12 (s, 3H, SiCH₃) ; 0.63-0.70 (m, 2H, SiCH₂CH₂CH₂O, partie AA' du système AA'MM') ; 1.64-1.74 (m, 2H, SiCH₂CH₂CH₂O, partie MM' du système AA'MM') ; 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂O) ; 3.51 (s, 6H, SiOCH₃) ; 3.79 (s, 3H, PhOCH₃) ; 4.44 (s, 2H, PhCH₂O) ; 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_c, H_e) ; 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_b, H_f)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -5.9 (Si-Me) ; 9.2 (SiCH₂CH₂CH₂O) ; 22.9 (SiCH₂CH₂CH₂O) ; 50.0 (SiOMe) ; 55.1 (PhOMe) ; 72.3 (SiCH₂CH₂CH₂O et PhCH₂O) ; 113.6 (C_c, C_e) ; 129.1 (C_b, C_f) ; 130.7 (C_a) ; 159.0 (C_d)

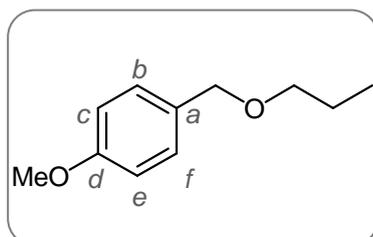
Spectre de masse (ESI⁺) : m/z : 383 (2) ; 307 (24, M+N_a) ; 293 (5) ; 121 (100)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : m/z : masse mesurée : 307.1333

masse calculée : 307.1336 pour C₁₂H₁₉NaO₄Si

Microanalyse :

Element	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3	Calcul
% carbone	58.94	58.61	58.81	59.12
% hydrogène	8.14	8.28	8.19	8.51

1-méthoxy-4-(propoxyméthyl)benzène 297

$C_{11}H_{16}O_2Si$
187 g/mol

Huile incolore
 R_f (E.P./éther : 8/2) = 0.38

Le 1-méthoxy-4-(propoxyméthyl)benzène **297** est un produit secondaire de la synthèse précédente. Il est isolé par distillation sous pression réduite (8.10^{-2} Torr) à $80^\circ C$ sous forme d'une huile incolore de 0.44 g (2.3 mmoles).

Rdt_{isolé} = 9 %

Eb : $80^\circ C$ sous 8.10^{-2} Torr

GC (de $70^\circ C$ à $250^\circ C$, pente $10^\circ C/min$) : $t_r = 6.1$ min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 2961 (m) ; 2934 (m, C-H_{Ar}) ; 2853 (m) ; 1613 (m, C=C) ; 1513 (F) ; 1464 (m, C=C_{Ar}) ; 1247 (F) ; 1172 (m) ; 1095 (F, OMe) ; 1037 (F) ; 820 (f)

Structure attribuée par HSQC :

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H, OCH₂CH₂CH₃) ; 1.62 (qd, J = 7.5 Hz, 7 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₃) ; 3.41 (t, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₃) ; 3.81 (s, 3H, OMe) ; 4.45 (s, 2H, PhCH₂O) ; 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_c, H_e) ; 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_b, H_f)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : 10.6 (OCH₂CH₂CH₃) ; 22.9 (OCH₂CH₂CH₃) ; 55.2 (OMe) ; 71.8 (OCH₂CH₂CH₃) ; 72.4 (PhCH₂O) ; 113.7 (C_c, C_e) ; 129.2 (C_b, C_f) ; 130.8 (C_a) ; 159.1 (C_d)

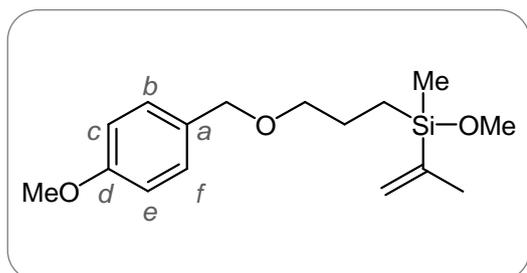
Spectre de masse (ESI⁺) : m/z : 297 (5) ; 203 (5) ; 121 (100, M+N_a)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : m/z : masse mesurée : 203.1039

masse calculée : 203.1043 calculée pour C₁₁H₁₆NaO₂

Le spectre RMN 1H est en accord avec la littérature.²⁷

(27) Sarmah, B. K.; Barua, N. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8587–8600.

(isopropényl)méthoxy(*p*-méthoxybenzyloxypropyl)méthylsilane 302

$C_{16}H_{26}O_3Si$
294 g/mol

Huile incolore
 R_f (E.P./éther : 8/2) = 0.04

Le composé est synthétisé en suivant la méthode générale **F**. A partir de 483 mg (1.7 mmol) de diméthoxy(4-méthoxybenzyloxypropyl)méthylsilane **301** dans 2 mL de THF et de 1.7 mL (1.7 mmol, 1.0 équ.) d'une solution 0.99 M de bromure d'isopropénylmagnésium dans du THF, sont ainsi obtenus 472 mg d'une huile jaune foncé. Après purification par chromatographie sur gel de silice (pentane/ diéthyléther : 6/3), 199 mg (0.68 mmole) d'(isopropényl)méthoxy(*p*-méthoxybenzyloxypropyl)méthylsilane **302** sont obtenus sous forme d'une huile incolore

Rdt_{isolé} = 40 %

Eb : 110 °C sous $8 \cdot 10^{-2}$ Torr

GC (de 100 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : $tr = 9.86$ min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 2936 (m, C-H_{Ar}) ; 2853 (m) ; 1613 (m, C=C) ; 1514 (F) ; 1464 (C=C_{Ar}) ; 1362 (f, Si-Me) ; 1302 (m) ; 1248 (F, Si-Me) ; 1173 (m, Si-OMe) ; 1091 (F, Si-OMe) ; 1037 (F) ; 820 (f)

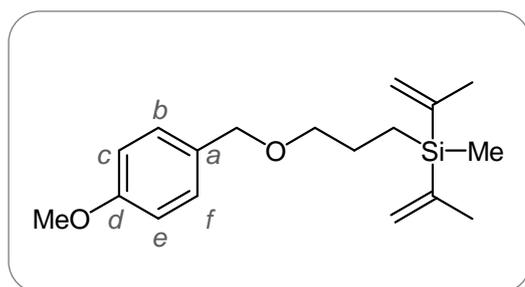
Structure déterminée par HSQC

RMN ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) δ (ppm) : 0.18 (s, 3H, SiCH₃) ; 0.69 (t, J = 3 Hz, 1H, SiCH₂CH₂CH₂O) ; 0.73 (t, J = 3 Hz, 1H, SiCH'₂CH₂CH₂O) ; 1.61-1.71 (td, J = 6 Hz, J_d = 3 Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂O) ; 1.83 (s, 3H, CH₂(C)CH₃) ; 3.43 (t, J = 6 Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂O) ; 3.43 (s, 3H, SiOMe) ; 3.82 (s, 3H, PhOCH₃) ; 4.44 (s, 2H, PhCH₂O) ; 5.35-5.39 (m, 1H, CH₂(C)CH₃) ; 5.66-5.70 (m, 1H, CH₂(C)CH₃) ; 6.87 (d, J = 9 Hz, 2H, H_c, H_e) ; 7.27 (d, J = 9 Hz, 2H, H_b, H_f)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -5.2 (SiCH₃) ; 9.8 (SiCH₂CH₂CH₂O) ; 22.1 (CH₂(C)CH₃) ; 23.3 (SiCH₂CH₂CH₂O) ; 50.6 (SiOCH₃) ; 55.3 (PhOCH₃) ; 72.4 (SiCH₂CH₂CH₂O et PhCH₂O) ; 113.7 (C_c, C_e) ; 127.2 (CH₂(C)CH₃) ; 129.1 (C_b, C_f) ; 130.8 (C_a) ; 159.3 (C_d)

Spectre de masse (IC/NH₃) : $m/z =$: 263 (1) ; 138 (22) ; 121 (100)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : non analysable par ESI⁺

diisopropényl(4-méthoxybenzyloxypropyl)méthylsilane 303C₁₈H₂₈O₂Si

304 g/mol

Huile incolore

R_f (E.P./éter : 8/2) = 0.53

Le diisopropényl(4-méthoxybenzyloxypropyl)méthylsilane **303** est un produit secondaire de la synthèse précédente. Il est isolé par chromatographie sur silice (pentane/diéthyléter : 6/3) sous forme d'une huile incolore de 41 mg (0.13 mmole).

Rdt_{isolé} = 8 %

E_b : 110 °C (8.10⁻² Torr)

GC (de 100 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 10.6 min

IR (film sur pastille NaCl) cm⁻¹ : 3400 (ml) ; 3047 (f) ; 2937 (m, C-H_{Ar}) ; 2852 (m) ; 1612 (m, C=C) ; 1513 (F) ; 1449 (f) ; 1248 (F, Si-Me) ; 1172 (f, Si-OMe) ; 1097 (F, Si-OMe) ; 1037 (f) ; 922 (f) ; 820 (f) ; 785 (f)

Structure déterminée par HSQC :

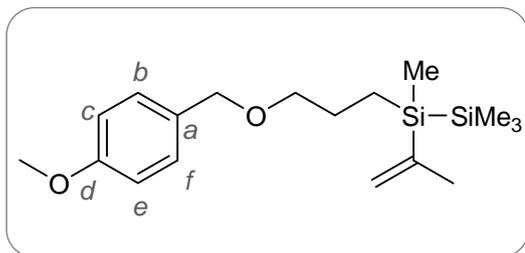
RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 0.16 (s, 3H, SiCH₃) ; 0.65-0.79 (m, 2H, SiCH₂CH₂CH₂O, partie AA' du système AA'MM') ; 1.54-1.68 (m, 2H, SiCH₂CH₂CH₂O, partie MM' du système AA'MM') ; 1.80 (s, 6 H, CH₂=C(CH₃)) ; 3.43 (t, J = 7 Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂O) ; 3.81 (s, 3H, PhO CH₃) ; 4.44 (s, 2H, PhCH₂O) ; 5.21-5.34 (m, 2H, CHH'=(C)CH₃) , 5.57-5.71 (m, 2H, CHH'=(C)CH₃) , 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_c, H_e) ; 7.26, (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_b, H_f)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -6.4 (SiCH₃) ; 8.4 (SiCH₂CH₂CH₂O) ; 22.7 (CH₂=C(CH₃)) ; 24.1 (SiCH₂CH₂CH₂O) ; 55.3 (OCH₃) ; 72.5 (SiCH₂CH₂CH₂O) ; 72.9 (PhCH₂O) ; 113.8 (C_c, C_e) ; 126.5 (CH₂=C(CH₃)) ; 129.2 (C_b, C_f) ; 130.8 (C_a) ; 144.8 (CH₂=C(CH₃)) ; 159.1 (C_d)

Spectre de masse (ESI⁺) : m/z : 483 (2) ; 327 (40, M+N_a) ; 121 (100)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : m/z : masse mesurée : 327.1739

masse calculée : 327.1751 pour C₁₈H₂₈NaO₂Si

1-isopropényl-1-(3-(p-méthoxybenzyloxy)propyl)-1,2,2,2-tétraméthylidisilane**305**C₁₈H₃₂O₂Si₂

336 g/mol

Huile jaune

Dans un monocol de 25 mL muni d'une agitation magnétique, surmonté d'une ampoule de coulée isobare et préalablement purgé à l'argon, sont introduits sous argon 540 mg (2.9 mmoles; 1.0 éq.) de 1,1-dichloro1,2,2,2-tétraméthylidisilane **224** et 1 mL de diéthyléther anhydre. La solution est plongée dans un bain de glace, 5.2 mL (2.9 mmoles, 1.0 éq.) d'une solution 0.6 M de bromure d'isopropénylmagnésien dans du diéthyléther sont introduits par un goutte à goutte très lent. Puis le milieu réactionnel est laissé remonter en température. Après 16 h d'agitation et retour lent à température ambiante, un appareil à distillation préalablement purgé à l'argon est placé sur le bicol. Le diéthyléther est alors distillé sous argon. Puis 10 mL de pentane sont ajoutés. Après une heure d'agitation, le milieu réactionnel est canulé et filtré (canule filtrante) sous argon afin d'éliminer les sels de magnésiums. Le pentane est ensuite distillé sous argon selon le même procédé que celui utilisé précédemment pour le diéthyléther. Après avoir plongé le milieu réactionnel dans un bain de glace et ajouté 1 mL de diéthyléther, 3.41 mL d'une solution 0.85 M (2.9 mmoles, 1.0 éq.) de 3-(p-méthoxybenzyloxy)propyle magnésien sont ajoutés au goutte à goutte. Puis le milieu réactionnel est laissé remonter en température. Après 16 h d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé, extrait au pentane, séché sur MgSO₄, puis le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif (sans descendre en dessous de 250 mbars). Une masse brute de 300 mg est obtenue (Rdt_{brut}=56 %).

Le produit brut est distillé sur un appareil boule à boule sous argon. Entre 0 °C et 100 °C une huile incolore de 246 mg (1.4 mmoles) contenant majoritairement le diméthoxy-4-méthoxybenzyloxypropyle **297** est obtenue (Rdt_{isolé} = 45 %). Entre 150 °C et 200 °C sont isolés 135 mg (0.40 mmoles) de 1-isopropényl-1-(3-(p-méthoxybenzyloxy)propyl)-1,2,2,2-tétraméthylidisilane **305** sous forme d'une huile jaune.

Rdt_{isolé} (2étapes) = 14 %**GC** (de 100 °C à 250 °C, pente 10 °C/min) : tr = 14.3 min

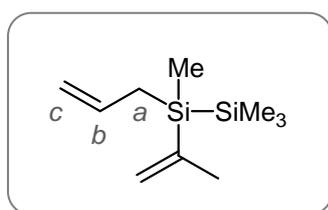
Structure déterminée par HSQC :

RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz) δ (ppm) : 0.12 (s, 9H, Si-Me) ; 0.58-0.62 (m, 2H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, partie AA' du système AA'MM') ; 0.66-0.72 (m, 2H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, partie MM' du système AA'MM') ; 3.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, $2\text{H}, \text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ; 3.15 (s, 6H, SiOMe); 3.79 (s, 3H, PhOMe); 4.44 (s, 2H, PhCH_2O); 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_c, H_e); 7.26, (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_b, H_f)

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 62.9 MHz) δ (ppm) : -6.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; -1.7 (Si- CH_3) ; 8.7 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ; 23.6 ($\text{CH}_2(\text{C})\text{CH}_3$) ; 24.8 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ; 55.1 (PhOCH_3) ; 72.4 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ou PhCH_2O) ; 72.9 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ou PhCH_2O) ; 113.6 (C_c, C_e) ; 125.1 ($\text{CH}_2(\text{C})\text{CH}_3$) ; 129.6 (C_b, C_f) ; 130.6 (C_a) ; 145.8 ($\text{CH}_2(\text{C})\text{CH}_3$) ; 159.3 (C_d)

Spectre de masse (IC/ NH_3) : $m/z =$: 354 (73, $\text{M} + \text{NH}_4^+$) ; 321 (36) ; 138 (100) ; 121 (45)

Spectre de masse (HR ESI $^+$) : non analysable par ESI $^+$

1-allyl-1-isopropényl-1,2,2,2-tétraméthylsilane 309

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{Si}_2$
198 g/mol

Huile incolore
 R_f (pentane) = 0.76

Dans un monocol de 25 mL muni d'une agitation magnétique, surmonté d'une ampoule de coulée isobare et préalablement purgé à l'argon, sont introduits sous argon 499 mg (2.7 mmoles; 1.0 équ.) de 1,1-dichloro1,2,2,2-tétraméthylsilane **224** et 1 mL de THF. La solution est plongée dans un bain d'eau glacée, puis 4.3 mL (40.0 mmoles, 2.2 équ.) d'une solution 0.62 M de bromure d'isopropénylmagnésien dans du THF sont introduits par un goutte à goutte très lent. Après 16 h d'agitation et retour à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans 1 mL de solvant supplémentaire et est plongé de nouveau dans un bain d'eau glacée. Puis 1.6 mL (2.8 mmoles, 1.0 équ.) d'une solution commerciale 1.7 M (dans du THF) de bromure d'allylmagnésien (commercial) diluée dans 1.6 mL de diéthyléther sont introduits par un goutte à goutte très lent. Après 16 h d'agitation et retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé, extrait 3 fois au pentane, séché sur MgSO_4 , puis le solvant est évaporé sous pression réduite (250 mbars) et une huile jaune de 300 mg est obtenue. Après purification par chromatographie sur gel de silice (pentane), sont isolés 76 mg (0.4 mmoles) de 1-allyl-1-isopropényl-1,2,2,2-tétraméthylsilane **309** sous forme d'une huile jaune.

Rdt_{isolé} (2étapes) = 13 %

GC (50 °C puis 10 °C/min jusqu'à 250 °C) : tr = 8.86 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3078 (f, =CH₂) ; 2860 (F) ; 2855 (f) ; 1630 (m, C=C) ; 1450 (m, C=C-H) ; 1245 (F, SiMe₃) ; 916 (m, =C-H) , 893 (m, =C-H) ; 834 (F, Si-Me) ; 783 (F) ; 689

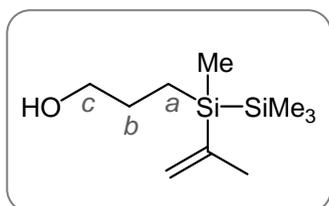
RMN ¹H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 0.11 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0.14 (s, 3H, SiCH₃) ; 1.71 (d, J = 8 Hz, 2H, H_a) ; 1.84 (s, 3H, CH₂(C)CH₃) ; 4.84 (d, J_{cis} = 9 Hz, 2H, H_c) ; 4.87 (d, J_{trans} = 16 Hz, 1H, H_{c'}) ; 5.22 (s, 1 H, CH₂(C)CH₃) ; 5.61 (m, 1H, CH₂(C)CH₃) ; 5.79 (ddt, J = 16 Hz, 9 Hz, 8 Hz, 1H, H_b)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 90.6 MHz) δ (ppm) : -6.8 (Si-CH₃) ; -1.5 (Si-CH₃) ; 20.9 (C_a) ; 23.9 (CH₂(C)CH₃) ; 113.1 (C_c) ; 125.6 (CH₂(C)CH₃) ; 135.4 ; (C_b) ; 145.8 (CH₂(C)CH₃)

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z = 216 (2, M+NH₄⁺) ; 174 (27) ; 149 (21) ; 52 (100)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : non analysable pas ESI⁺

3-[1,2,2,2-tétraméthyl-1-isopropényldisilan-1-yl]propan-1-ol 287



C₁₀H₂₄OSi₂
216 g/mol

Huile incolore
R_f (E.P./éther : 6/3) = 0.42

Etape de déprotection au CAN :

A 168 mg du produit brut de la synthèse du 1-isopropényl-1-(4-méthoxybenzyloxypropyl)-1,2,2,2-tétraméthylidisilane **224** (soit environ 0.5 mmole de réactif) en solution dans un mélange de 7.2 mL d'acétonitrile et 0.8 mL d'eau sont ajoutés 1.33 g (2.0 mmoles, 4.0 éq.) d'ammonium nitrate cérique (CAN). Après 1h30 d'agitation à température ambiante, 3 mL de dichlorométhane et 1 mL d'eau sont ajoutés. Le milieu réactionnel est 5 fois extrait au dichlorométhane, lavé à l'eau jusqu'à pH constant, séché sur MgSO₄, puis concentré sous vide. Sont ainsi obtenus 121 mg d'une huile jaune. Cette dernière est reprise dans un mélange de 3.5 mL de diéthyléther et 1.5 mL d'eau saturée en bisulfite de sodium. Après 4 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est 3 fois extrait à l'acétate d'éthyle, lavé jusqu'à pH constant, séché sur MgSO₄, puis concentré sous vide. Sont obtenus 52 mg d'une huile jaune. Après purification par chromatographique sur de gel de silice (éther de pétrole/diéthyléther :

7/3), sont isolés 7 mg (0.03 mmoles) de 3-[1,2,2,2-tétraméthyl-1-isopropényldisilan-1-yl]propan-1-ol **287** sous la forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} (3 étapes) = 6 %

Etape de déprotection au DDQ

A 1.52 g du produit brut de la synthèse du 1-isopropényl-1-(4-méthoxybenzyloxypropyl)-1,2,2,2-tétraméthylsilane **224** (soit environ 4.5 mmoles de composé) en solution dans un mélange de 40 mL de dichlorométhane et 2.2 mL d'eau sont ajoutés 1.21 g (5.5 mmoles, 1.2 éq.) de dichlorodicyanoquinone (DDQ). Après 1 h d'agitation à température ambiante, 30 mL de dichlorométhane sont ajoutés et le milieu réactionnel est extrait 6 fois au dichlorométhane, lavé à l'eau jusqu'à pH constant, séché sur MgSO₄, puis concentré sous vide. Sont ainsi obtenus 1.00 g d'une huile jaune. Cette dernière est reprise dans un mélange de 35 mL de diéthyléther et 15 mL d'eau saturée en bisulfite de sodium. Après 16 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est 3 fois extrait à l'acétate d'éthyle, lavé jusqu'à pH constant, séché sur MgSO₄, puis concentré sous vide. Après purification par chromatographique sur de gel de silice (éther de pétrole/diéthyléther : 7/3), sont isolés 68 mg (0.31 mmoles) de 3-[1,2,2,2-tétraméthyl-1-isopropényldisilan-1-yl]propan-1-ol **287** sous la forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} (3 étapes) = 6 %

Etape d'hydroboration

Dans un ballon de 25 mL préalablement purgé à l'argon, 5.3 mL (2.5 mmoles, 1.1 éq.) d'une solution 0.5 M de 9-BBN dans le THF sont ajoutés goutte à goutte au brut réactionnel obtenu lors de la synthèse 1-allyl-1-isopropényl-1,2,2,2-tétraméthylsilane **224** (soit environ 2.4 mmoles, 1.0 éq.). Après 16 h d'agitation à température ambiante, 2.64 mL (7.9 mmoles, 3.3 éq.) d'une solution 3 M de soude, puis 0.9 mL (7.9 mmoles, 3.3 éq.) de peroxyde d'hydrogène à 35 % sont additionnés très lentement à température ambiante. Enfin le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C. Après 16 h d'agitation à 50 °C, puis refroidissement du milieu réactionnel, ce dernier est extrait 3 fois au pentane. Les phases organiques sont lavées à l'eau jusqu'à pH constant, puis sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous vide (40 mbars, 40 °C). Après purification sur gel de silice (pentane/diéthyléther : 6/3), 148 mg (0.7 mmoles) du 3-[1,2,2,2-tétraméthyl-1-isopropényldisilan-1-yl]propan-1-ol **287** sont isolés sous forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} (3 étapes) = 37 %

GC (50 °C puis 10 °C/min jusqu'à 250 °C) : tr = 7.69 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3327 (F, OH) ; 3048 (f) ; 2948 (F) ; 2894 (m) ; 1437 (m) ; 1413 (m) ; 1245 (F, SiMe₃) ; 1054 (F) ; 1012 (f) ; 915 (m) ; 858 (F, SiMe₃) ; 833 (F, SiMe) ; 779 (F) ; 690 (m)

Structure déterminée par HSQC

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 0.09 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0.14 (s, 3H, SiCH₃) ; 0.65-0.74 (m, 2H, H_a, partie AA' du système AA'MM') ; 1.51-1.65 (m, 2H, H_b, partie MM' du système AA'MM') ; 1.83 (s, 3H, CH₂(C)CH₃) ; 3.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_c) ; 5.18-5.22 (m, 1H, CH₂(C)CH₃) ; 5.59-5.53 (m, 1H, CH₂(C)CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 90.6 MHz) δ (ppm) : -6.9 (Si-CH₃) ; -1.7 (Si(CH₃)₃) ; 8.3 (C_a) ; 23.9 (CH₂(C)CH₃) ; 27.8 (C_b) ; 65.7 (C_c) ; 125.3 (CH₂(C)CH₃) ; 145.9 (CH₂(C)CH₃)

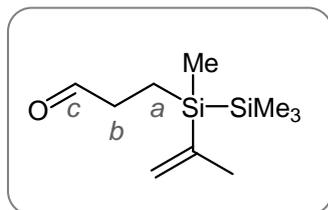
Spectre de masse (IE) : m/z : 175 (3) ; 143 (8) ; 101 (47) ; 73 (100) ; 59 (11)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : non analysable par ESI⁺

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z : 234 (9, M+NH₄⁺), 218 (39), 201 (100), 192 (57), 176 (77), 175 (43), 99 (54)

Microanalyse :

Element	Mesure 1	Mesure 2	Calcul
% carbone	56.22	56.24	55.48
% hydrogène	11.09	11.27	11.18

3-[1,2,2,2-tétraméthyl-1-isopropényldisilan-1-yl]propanal 134

$C_{10}H_{24}OSi_2$
214 g/mol

Huile incolore
 R_f (E.P./éther : 9.5/0.5) = 0.41

Dans un monocol de 10 mL préalablement purgé à l'argon, 98 μ L (1.3 mmoles, 2.6 éq.) de DMSO distillé dissous dans 216 μ L de dichlorométhane fraîchement distillés sont ajoutés à 53 μ L (81.23 mg, 1.3 éq.) de chlorure d'oxalyle à -78 °C. La solution est agitée 15 minutes à -78 °C, puis 106.6 mg (0.5 mmole, 1.0 éq.) de 3-[1,2,2,2-tétraméthyl-1-isopropényldisilan-1-yl]propan-1-ol **287** dissous dans 1.2 mL de dichlorométhane sont additionnés goutte à goutte. L'agitation est maintenue 30 minutes à -78 °C puis 413 μ L (3.0 mmoles, 6.0 éq.) de triéthylamine fraîchement distillée sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 2 h à -78 °C. Après 16 h d'agitation et retour à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé, et la phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec de la saumure jusqu'à pH constant, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous vide. Sont ainsi obtenus 109 mg d'une huile jaune. Après purification par chromatographie sur gel de silice (pentane/diéthyléther : 95/5), sont isolés 95 mg (0.44 mmoles) 3-[1,2,2,2-tétraméthyl-1-isopropényldisilan-1-yl]propanal **134** sous forme d'une huile incolore

Rdt = 90 %

GC (50 °C puis 10 °C/min jusqu'à 250 °C) : tr = 6.74 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3048 (f) ; 2950 (F) ; 2895 (m) ; 1726 (F, C=O) ; 1407 (f) ; 1246 (F, SiMe₃) ; 1034 (f) ; 916 (f) ; 860 (m, SiMe₃) ; 834 (F, SiMe) ; 781 (m) ; 691 (f)

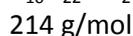
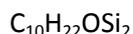
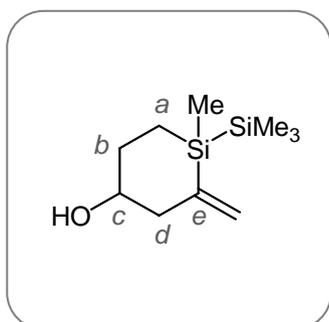
Structure déterminée par HSQC

RMN ¹H (CDCl₃ ; 360 MHz) δ (ppm) : 0.11 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0.15 (s, 3H, SiCH₃) ; 0.90-0.99 (m, 2H, H_a) ; 1.83 (s, 3H, CH₂(C)CH₃) ; 2.4 (td, J = 7.5 Hz, 4 Hz, 2H, H_b) ; 5.20-5.23 (m, 1H, CH₂(C)CH₃) ; 5.63-5.66 (m, 1H, CH₂(C)CH₃) ; 9.77 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 90.6 MHz) δ (ppm) : -6.8 (Si-CH₃) ; -1.6 (Si CH₃)₃) ; 4.4 (C_a) ; 23.8 (CH₂(C)CH₃) ; 39.0 (C_b) ; 126.2 (CH₂(C)CH₃) ; 145.1 (CH₂(C)CH₃) ; 203.0 (C_c)

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z = : 232 (65, M+NH₄⁺) ; 215 (37) ; 190 (68) ; 164 (62) ; 145 (100) ; 90 (39)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : non analysable par ESI⁺

1-méthyl-2-méthylidène-1-(triméthylsilyl)silacyclohexan-4-ol 329

Huile incolore

 $R_f \text{ (E.P./éther : 1/1) = 0.41}$

Dans un monocol de 25 mL préalablement purgé à l'argon (aiguille traversant un bouchon à jupe rabattable) et à une solution à -78°C contenant 103 mg (0.5 mmole, 1.0 éq.) de 3-[1,2,2,2-tétraméthyl-1-isopropényldisilan-1-yl]propanal **134** dans 15 mL de dichlorométhane fraîchement distillé sont ajoutés par un goutte à goutte très lent 580 μL (0.6 mmole, 1.2 éq.) d'une solution (commerciale) 1 M de MeAlCl_2 dans de l'hexane. Après 20 min d'agitation à -78°C , sont additionnés 250 μL (1.7 mmoles, 3.5 éq.) de triéthylamine. Après 16 h d'agitation et retour à température ambiante, 1 mL d'eau est ajouté et le milieu réactionnel est extrait 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques, sont réunies, lavées jusqu'à pH constants, séchées sur MgSO_4 , puis concentrées sous vide. Sont ainsi obtenus, 93 mg d'une huile jaune. Après distillation au four boule à boule sous un vide de $8 \cdot 10^{-2}$ mbar, sont isolés entre 100 et 150°C , 23 mg (0.11 mmoles) de 1-méthyl-2-méthylidène-1-(triméthylsilyl)silacyclohexan-4-ol **329** sous forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} = 22 %

T_{eb} : entre $120\text{-}150^\circ\text{C}$ ($8 \cdot 10^{-2}$ mbar, Four à boule)

GC (50°C puis $10^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 250°C) : tr = 7.76 min

IR (film sur pastille NaCl) cm^{-1} : 3391 (l) ; 3048 (f) ; 2924 (F) ; 2854 (F) ; 1668 (m) ; 1455 (m) ; 1246 (F, SiMe_3) ; 1037 (m) ; 922 (f) ; 834 (m, SiMe_3) ; 781 (m) ; 655 (f)

Structure déterminée par HSQC, NOESY, TOCSY

RMN ^1H (CDCl_3 ; 360 MHz) δ (ppm) : 0.12 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 0.17 (s, 3H, SiCH_3) ; 0.74-0.93 (m, 2H, H_a) ; 1.82 (dddd, $J_{\text{gem}} = 13.3 \text{ Hz}, 10.8 \text{ Hz}, 4.5 \text{ Hz}, 2.3 \text{ Hz}$, 1H, H_b) ; 2.00 (dddd, $J_{\text{gem}} = 13.3, 6.1 \text{ Hz}, 6.1 \text{ Hz}, 6.1 \text{ Hz}$, 1H, H_b) ; 2.51 (dd, $J_{\text{gem}} = 14.2 \text{ Hz}, 6.1 \text{ Hz}$, 1H, H_d) ; 2.57 (dl, 1H, H_d) ; 3.90 (dddd, $J = 6.1 \text{ Hz}, 6.1 \text{ Hz}, 2.9 \text{ Hz}, 2.9 \text{ Hz}$, 1H, H_c (équatorial)) ; 5.29-5.32 (m, 1H, (C) $\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 5.61-5.64 (m, 1H, (C) $\underline{\text{C}}\text{H}_2$)

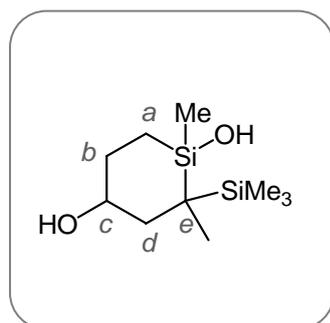
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 90.6 MHz) δ (ppm) : -6.1 (SiCH_3) ; -1.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 7.2 (C_a) ; 31.9 (C_b) ; 47.3 (C_d) ; 70.5 (C_c) ; 125.6 ((C_e) $\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 147.1 ($\underline{\text{C}}_e$)

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z : 232 (100, M+NH₄⁺) ; 214 (4) ; 165 (10) ; 158 (13) ; 150 (17) ; 148 (15) ; 133 (5) ; 90 (5)

Spectre de masse (HR ESI⁺) : m/z : masse mesurée : 215.1272

masse calculée : 215.1282 pour C₁₀H₂₃OSi₂

1,2-diméthyl-2-(triméthylsilyl)silacyclohexan-1,4,diol **372**



C₁₀H₂₂O₂Si₂
232 g/mol

Solide blanc
R_f (E.P./éther : 1/1) = 0.36

Dans un monocol de 10 mL préalablement purgé à l'argon (aiguille traversant un bouchon à jupe rabattable) et à une solution à -78 °C contenant 24 mg (0.11 mmole, 1 équ.) de 3-[1,2,2,2-tétraméthyl-1-isopropényldisilan-1-yl]propanal **134** dans 8 mL de dichlorométhane fraîchement distillé sont ajoutés par un goutte à goutte très lent (0.13 mmole, 1.2 équ.) d'une solution 1 M (commerciale) de MeAlCl₂ dans de l'hexane. Après 3 h d'agitation à -78 °C, le milieu réactionnel est hydrolysé par 2.5 mL d'une solution saturée en NaHCO₃. Après 16 h d'agitation et retour à température ambiante, le milieu réactionnel est extrait 3 fois au dichlorométhane. Les phases organiques, sont réunies, lavées jusqu'à pH constants, séchées sur MgSO₄, puis concentrées sous vide. Sont ainsi obtenus, 25 mg d'une huile jaune/blanche inhomogène. Le produit brut est conservé au réfrigérateur pendant 16 h au cours desquelles le 1,2-diéméthyl-2-(triméthylsilyl)silacyclohexan-1,4,diol **372** cristallise lentement. Il est séparé du reste de l'huile par différents lavages au pentane. Sont ainsi isolés pur 11 mg (0.50 mmole) de 1,2-diéméthyl-2-(triméthylsilyl)silacyclohexan-1,4,diol **372** sous forme de cristaux blancs.

Rdt_{isolé} = 45 %

GC (50 °C puis 10 °C/min jusqu'à 250 °C) : tr = 10.07 min

IR (film sur pastille NaCl) cm⁻¹ : 3400 (F, Si-OH) ; 3202 (F, C-OH) ; 2951 (F) ; 1384 (F, Si-Me) ; 1247 (m, SiMe₃) ; 1118 (m) ; 1030 (m) ; 831 (m, SiMe₃) ; 781 (m) ; 655 (f)

Structure déterminée par HSQC

RMN ^1H (CDCl_3 ; 360 MHz) δ (ppm) : 0.10 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 0.175 (s, 3H, SiCH_3) ; 0.66-0.75 (m, 1H, H_a) ; 0.87 (ddd, $J_{\text{gem}} = 14.7$ Hz, 5.8 Hz, 4.3 Hz, 1H, H_a') ; 1.05 (s, 3H, CH_3) ; 1.44 (dd, $J = 14, 11$ Hz, 1H, H_d) ; 1.51-1.58 (m, 1H, H_b) ; 1.95 (ddd, $J = 14, 4, 4$ Hz, H_d') ; 2.08-2.17 (m, 1 H, H_b') ; 3.82 (dddd, $J = 11, 11, 4, 4$ Hz, 1H, H_c)

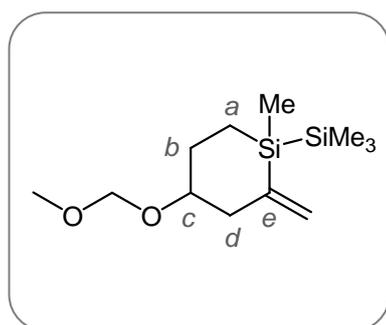
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 90.6 MHz) δ (ppm) : -4.3 (SiCH_3) ; -1.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 11.0 (C_a) ; 20.0 ($-\text{CH}_3$) ; 33.3 (C_b) ; 45.4 (C_d) ; 66.3 (C_e) ; 70.3 (C_c)

Spectre de masse (IC/ NH_3) : m/z : 233 (11, $\text{M}+\text{NH}_4^+$) ; 232 (49) ; 215 (100) ; 187 (6) ; 131 (7) ; 90 (6)

Spectre de masse (HR ESI $^-$) : m/z : masse mesurée : 231.1242

masse calculée : 231.1242 pour $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}_2$

1,2-diméthyl-2-(triméthylsilyl)silacyclohexan-1,4,diol **133**



$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}_2$
258 g/mol

Huile incolore
 R_f (E.P./éther : 9/1) = 0.25

Dans un monocol de 10 mL préalablement purgé à l'argon (aiguille traversant un bouchon à jupe rabattable) contenant 17 mg (0.79 mmole, 1 éq.) de 1-méthyl-2-méthylidène-1-(triméthylsilyl)silacyclohexan-4-ol **329** dans 0.25 mL de CH_2Cl_2 fraîchement distillé et 10 mg de MOMCl distillé sont ajoutés à 0 °C (bain d'eau glacée saturé en NaCl) 30 μL (0.16 mmole, 2 éq.) de DIPEA. Le mélange est ensuite agité à 0 °C pendant 20 min puis à température ambiante pendant 24 h. Une solution orangée est obtenue. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse de NH_4Cl saturée. Après une nuit d'agitation à température ambiante, la phase aqueuse est extraite 3 fois au diéthyléther, puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis concentrées sous vide. Sont ainsi obtenus 390 mg d'une huile jaune. Après distillation au four boule à boule, sont isolés entre 0-125 °C, 7 mg (0.30 mmole) de 1,2-diméthyl-2-(triméthylsilyl)silacyclohexan-1,4,diol **133** sous forme d'une huile incolore.

Rdt_{isolé} = 38 %

GC (50 °C puis 10 °C/min jusqu'à 250 °C) : tr = 9.34 min

Structure déterminée par HSQC, NOESY, TOCSY

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ (ppm) : 0.11 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0.16 (s, 3H, SiCH₃) ; 0.68-0.77 (m, 1H, H_a) ; 0.90 (ddd, J_{gem} = 14.4 Hz, 10.0 Hz, 4.4 Hz, 1H, H_a) ; 1.81-1.89 (m, 1H, H_b) ; 1.97-2.03 (m, 1H, H_b) ; 2.50-2.57 (m (large), 2H, H_d) ; 3.71 (ml, 1H, H_c (equatorial)) ; 5.23 (sl, 1H, (C)CH₂) ; 5.56 (sl, 1H, (C)CH₂)

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 90.6 MHz) δ (ppm) : -6.1 (SiCH₃) ; -1.8 (Si(CH₃)₃) ; 7.4 (C_a) ; 29.1 (C_b) ; 44.9 (C_d) ; 55.2 (CH₃O-) ; 75.5 (C_c) ; 94.3 (-OCH₂O-) ; 124.4 ((C_e)CH₂) ; 147.5 (C_e)

Spectre de masse (IC/NH₃) : m/z : 276 (100, M+NH₄⁺)

Synthèse du diazométhane

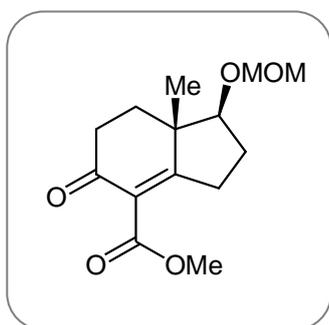
Synthèse du *N*-méthyl-*N*-nitroso-*p*-toluènesulfonamide, précurseur du diazométhane

A une solution de *N*-méthyl-*p*-toluènesulfonamide (87.70 g, 0.47 moles) dans l'acide acétique (485 mL) sont ajoutés de l'eau (39 mL) et du NaCl (28.90 g, 0.49 moles, 1.05 éq.). Le mélange est agité à l'aide d'un agitateur mécanique à 5 °C. Une solution de NaNO₂ (34.0 g, 0.493 mol, 1.05 éq.) dans de l'eau (69 mL) est ensuite ajoutée en 45 minutes à l'aide d'une ampoule à brome. Puis, le mélange maintenu à une température inférieure à 10 °C est agité pendant 15 min. De l'eau (274 mL) est ensuite ajoutée à la solution ainsi obtenue et la formation d'un précipité de *N*-méthyl-*N*-nitroso-*p*-toluènesulfonamide est observée. Celui-ci est séparé par filtration sur verre fritté et est lavé avec de l'eau glacé (3x140 mL). Le *N*-méthyl-*N*-nitroso-*p*-toluènesulfonamide (88.27 g, 87 %) est récupéré sous forme d'un solide jaune clair après séchage dans un dessiccateur contenant du P₂O₅.

Synthèse du diazométhane à partir du *N*-méthyl-*N*-nitroso-*p*-toluènesulfonamide

Dans un bicol (sans fissures) est introduit de la potasse (200 mg, 3.57 mmoles) puis de l'eau (0.4 mL) et du monoéthyl éther du diéthylèneglycol (1.2 mL) ainsi que de l'éther (2 mL). Le tout est agité à 60-65 °C au moyen d'un barreau aimanté recouvert de téflon®. Une solution de *N*-méthyl-*N*-nitroso-*p*-toluènesulfonamide (770 mg, 3.60 mmoles) dans l'éther (5 mL) est alors ajoutée au goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome. Quand la distillation de la solution étherée de diazométhane cesse, le bain chauffant est enlevé. De l'éther (5 mL) est remis dans l'ampoule à brome et son addition est effectuée après avoir remis en place le bain chauffant. La solution étherée de diazométhane est récupérée dans un second ballon maintenu dans un mélange d'eau et de glace.

1-(méthoxyméthoxy)-7a-méthyl-5-oxo-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-indene-4-carboxylate de méthyle 384



$C_{14}H_{20}O_5$
268 g/mol

Huile jaune
 R_f (E.P./éter) : 1/1 = 0.24

A l'alcool de réduction protégé **(S,S)-375** (114 mg, 0.43 mmoles) maintenu sous argon, est ajoutée une solution de MMC (2 M dans le DMF, 750 μ l, 1.5 mmoles, 3.5 éq.). Une solution orange est obtenue. Le ballon réactionnel est alors placé dans un bain d'huile qui est chauffé pour atteindre 120 °C. Pendant les 5 premières minutes de la montée en température, un flux de CO₂ est maintenu au-dessus du mélange réactionnel. Puis celui-ci est remplacé par un flux d'argon pendant toute la réaction. Après 3 h 30 à 120 °C, le mélange réactionnel (pâte orange) est refroidi à température ambiante puis une solution de HCl 12 M (1.5 mL) refroidie dans de la glace est ajoutée ainsi que 2 mL d'eau glacée. Le mélange présentant un pH de ~1 est ensuite extrait ~à l'éther (3x10 mL) en présence de glace. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse glacée de NaCl saturée (10 mL). Le pH de la phase aqueuse obtenue est de 3. La phase organique finale jaune poussin est refroidie dans un bain de glace et séchée sur Na₂SO₄. Après filtration à froid, une solution de diazométhane dans l'éther est alors ajoutée, au moyen d'une *pipette bordée*, à la solution étherée de l'acide carboxylique ainsi obtenue. Un dégagement gazeux est observé lors de l'ajout de CH₂N₂ et une solution vert clair est obtenue. Le tout est laissé durant 16 heures. Après concentration à l'évaporateur rotatif, le produit brut est purifié par chromatographie normale sur colonne de gel de silice (Et₂O/EP : 3/2). Après concentration des fractions, le composé **(S,S)-384** (56 mg, 0.20 mmoles) carboxylé et estérifié est obtenu sous forme d'un liquide très visqueux jaune poussin.

Rdt isolé = 49 %

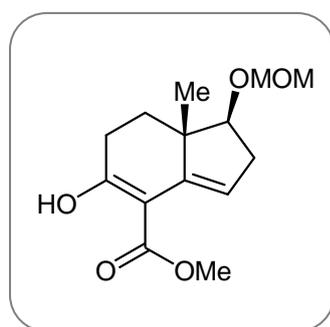
IR (film sur pastille NaCl) : 2951 (m, C-H) ; 2888 (m, C-H) ; 1738 (F, C=O (ester conjugué)) ; 1673 (F, C=O (cétone conjuguée)) ; 1436 (f, C-H) ; 1378 (m, C-H) ; 1276-1112 (m, C-O)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 1.21 (s, 3H, C-CH₃) ; 1.90-1.75 (m, 2H) ; 2.19-2.10 (m, 2H) ; 2.63-2.48 (m, 3H) ; 2.98-2.84 (m, 1H) ; 3.39 (s, 3H, CH₂-O-CH₃) ; 3.72 (dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H, CH-O-CH₂) ; 4.66 (d, J = 6.8 Hz, 2H, syst. AB, O-CH₂-O) ; 3.79 (s, 3H, CO₂-CH₃) ; 4.70 (d, J = 6.8 Hz)

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 15.8 ($\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 26.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 26.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 33.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 33.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 45.5 ($\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$) ; 51.8 ($(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 55.3 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ; 84.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$) ; 96.1 ($\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}-\text{CH}_3$) ; 128.3 ($(\text{C}=\text{O})-\underline{\text{C}}=\text{C}$) ; 165.7 ($(\underline{\text{C}}=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$) ; 175.9 ($\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-\underline{\text{C}}=\text{C}$) ; 194.1 ($\text{CH}_2-(\underline{\text{C}}=\text{O})-\text{C}=\text{C}$)

Spectre de masse (IE): m/z : 268.0 (8.5, M^+) ; 192.0 (92) ; 44.9 (100)

5-hydroxy-1-(méthoxyméthoxy)-7a-méthyl-2,6,7,7a-tetrahydro-1H-indene-4-carboxylate de méthyle 385



$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$
268 g/mol

Huile jaune
 R_f (E.P./éther : 1/1) = 0.18

A l'alcool de réduction protégé **(S,S)-375** (521 mg, 1.97 mmoles) maintenu sous argon, est ajoutée une solution de MMC (2 M dans le DMF, 3.45 ml, 6.5 mmoles, 3.5 éq.). Une solution orange est obtenue. Le ballon réactionnel est alors placé dans un bain d'huile qui est chauffé pour atteindre 125 °C. Pendant la montée en température, un flux de CO_2 est maintenu au-dessus du mélange réactionnel. A 125 °C, le ballon est maintenu sous flux de CO_2 pendant 15 minutes supplémentaires. Puis celui-ci est remplacé par un flux d'argon pendant toute la réaction. Après 1h15 à 125 °C, le mélange réactionnel (pâte orange) est refroidi à température ambiante puis une solution de HCl 12 M (6.5 mL) refroidie dans de la glace est ajoutée ainsi que 2 mL d'eau glacée. Le mélange présentant un pH d'environ 1 est ensuite extrait à l'éther (3x10 mL) en présence de glace. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse glacée de NaCl saturée (10 mL). Le pH de la phase aqueuse obtenue est de 3. La phase organique finale jaune poussin est refroidie dans un bain de glace et séchée sur Na_2SO_4 . Après filtration à froid, une solution de diazométhane dans l'éther est alors ajoutée, au moyen d'une *pipette bordée*, à la solution étherée de l'acide carboxylique ainsi obtenue. Un dégagement gazeux est observé lors de l'ajout de CH_2N_2 et une solution vert clair est obtenue. Le tout est laissé durant 16 heures. Après concentration à l'évaporateur rotatif, le produit brut est purifié par chromatographie normale sur colonne de gel de

silice (Et₂O/EP : 3/2). Après concentration des fractions, le composé **(S,S)-385** (202 mg, 0.75 mmoles) carboxylé et estérifié est obtenu sous forme d'un liquide très visqueux jaune poussin.

Rdt isolé = **38 %**

IR (film sur pastille NaCl): 3606 et 3521 (*flarge*, OH) ; 2951 (m, C-H) ; 2888 (m, C-H) ; 1738 (F, C=O (ester conjugué)) ; 1673 (F, C=O (cétone conjuguée)) ; 1436 (f, C-H) ; 1276-1112 (m, C-O)

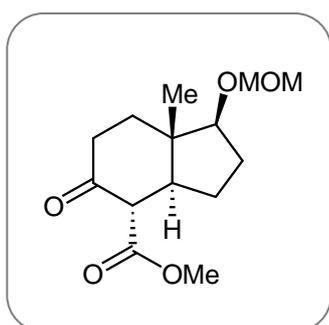
Structure déterminée par HSQC, TOCSY

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : : 1.00 (s, 3H, C-CH₃) ; 1.21-1.30 (m, 1H, CH₂ (syst. AB)) ; 1.93 (dd, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H, CH₂ (syst. AB)) ; 2.36-2.49 (m, 2H, CH₂, CH₂, (2 H de 2 syst.s AB)) ; 3.39 (s, 3H, OCH₃) ; 3.81-3.90 (m, 1H, CH-O-CH₂-O-CH₃) ; 4.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H, syst. AB, O-CH₂-O) , 5.71-5.74 (m, 1H, =CH-) ; 13.08 (-OH)

RMN ¹³C (90.6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 15.4 (C-CH₃) ; 27.4 (CH₂) ; 32.2 (CH₂) ; 36.3 (CH₂) ; 46.1 (C-CH₃) ; 51.4 ((C=O)-O-CH₃) ; 55.1 (O-CH₂-O-CH₃) ; 85.7 (CH-O-CH₂-O-CH₃) ; 96.0 (O-CH₂-O-CH₃) ; 98.2 (C(COOCH₃)) ; 116.5 (=CH-) ; 138.2 (C-OH) ; 173.2 (C=CH ou COOCH₃) ; 175.3 (C=CH ou COOCH₃)

Spectre de masse (IE): m/z : 268 (20, M⁺) ; 206 (51) ; 174 (100) ; 135 (25) ; 91 (24)

1-(méthoxyméthoxy)-7a-méthyl-5-oxo-octahydro-1H-indene-4-carboxylate de méthyle 397



C₁₄H₂₂O₅
270 g/mol

Huile incolore
R_f (E.P./AcOEt : 2/1) = 0.39

Dans un monocol de 50 mL, est introduit un mélange brut du cétoester **(S,S)-384** et de son tautomère **(S,S)-385** (2.90 mmoles) et 63 mg de palladium sur sulfate de baryum. Le monocol surmonté d'un robinet 3 voies (vide/bulleur/H₂) est placé sous vide, puis purgé à l'hydrogène. Le cycle est répété trois fois. Enfin 10 mL d'éthanol, sont ajoutés et le milieu est placée sous atmosphère d'hydrogène (ballon rempli d'hydrogène). Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite (trompe à eau) et lavé à l'éthanol puis concentré à

l'évaporateur rotatif. Sont ainsi obtenus 535 mg d'une huile jaune. Après purification par chromatographie sur gel de silice (pentane/AcOEt) 314 mg (1.16 mmoles) de composé **387** sont isolés sous forme d'une huile incolore.

Rdt isolé(3étapes) = 40 %

IR (film sur pastille NaCl): 2953 (m, C-H); 2885 (m, C-H); 1746 (F, C=O (ester conjugué)); 1712 (F, C=O (cétone conjuguée)); 1437 (f, C-H); 1276-1112 (m, C-O)

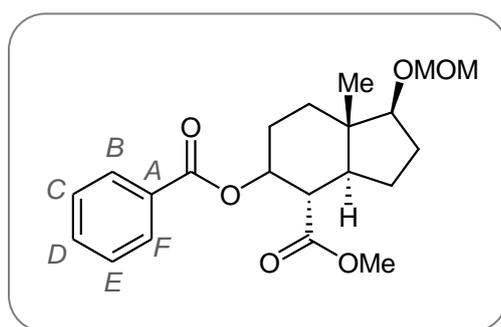
Structure déterminée par HSQC

RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : : 1.08 (s, 3H, C-CH₃); 1.31-1.41 (m, 1H, CH₂ (syst. AB)); 1.55-1.65 (m, 3H, CH₂ (3H de 3 syst.s AB)); 1.99-2.13 (m, 3H, CH₂ (2 H de 2 syst. AB) et CH_{jonction de cycle}); 2.22-2.49 (m, 2H, CH₂); 3.29 (s, 3H, CH₂OCH₃); 3.30 (d, J = 13.3 Hz, 1H, CHCOOCH₃); 3.59 (t, J = 8.3 Hz, CHCH₂OCH₃); 3.68 (s, 3H, COOCH₃); 4.69 (d, J = 6.5 Hz, 2H, syst. AB, O-CH₂-O)

RMN ¹³C (90.6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 10.9 (C-CH₃); 23.7 (CH₂); 28.4 (CH₂); 34.7 (CH₂); 37.0 (CH₂); 41.9 (C-CH₃); 46.6 (CH_{jonction de cycle}); 51.8 (CHCOOCH₃); 55.1 ((C=O)-O-CH₃); 58.6 (O-CH₂-O-CH₃); 84.7 (CH-O-CH₂-O-CH₃); 96.0 (O-CH₂-O-CH₃); 169 (COOCH₃); 205.3 (C=O_{non conjugué})

Spectre de masse (IE): m/z : 270 (13, M⁺); 193 (100); 147 (99); 121 (72); 93 (66)

5-(benzoyloxy)-1-(méthoxyméthoxy)-7a-méthyl-5-octahydro-1H-indene-4-carboxylate de méthyle 390



C₂₁H₂₈O₆
376 g/mol

Huile incolore
R_f (E.P./AcOEt : 3/1) = 0.34

A 225 mg du mélange brut d'alcool **388** et **389** (75/25) (0.769 mmoles) sont ajoutés sous argon 25 mg de DMAP (0.21 mmoles, 0.27 éq.). Puis 2 mL de pyridine et 250 µL (1.74 mmoles, 2.8 éq.) à 0 °C. Après 4 heures d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution HCl 1 M pendant 30 secondes. Puis de l'acétate d'éthyle est ajouté. Après décantation et séparation, la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis

lavée avec une solution de NaHCO₃, puis à l'eau. La phase organique est finalement séchée sur MgSO₄, puis évaporée. Sont ainsi obtenus, 349 mg d'une huile. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 219 mg (0.58 mmoles) de composé **390** sont isolés sous forme d'une huile incolore.

Rdt isolé = 76 %

Structure déterminée par HSQC

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 1.31 (td, J = 13 Hz, 4 Hz, un CH₂ d'un syst. AB) ; 1.47-1.72 (m, 5H, 4 CH₂ et un CH_{jonction de cycle}) ; 1.83 (dt, J = 13 Hz, 4 Hz, 1H, CH₂ d'un syst. AB) ; 1.90-2.21 (m, 2H, CH₂, 2H de 2 syst. AB) ; CH_{jonction de cycle}) ; 2.76 (t, J = 11.0 Hz, 1H, CHCO₂CH₃) ; 3.33 (s, 3H, CH₂OCH₃) ; 3.54 (t, CHOCH₂OCH₃) ; 3.58 (s, 3H, CHCO₂CH₃) ; 4.60 (d, J = 6.7 Hz, 2H, syst. AB, O-CH₂-O) ; 5.15 (td, J = 11, 5 Hz) ; 7.36-7.42 (m, 2H, H_c, H_e) ; 7.48-7.52 (m, 1H, H_d) ; 7.96-7.99 (m, 2H, H_b, H_f)

RMN ¹³C (90.6 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 11.3 (C-CH₃) ; 23.0 (CH₂) ; 26.5 (CH₂) ; 28.0 (CH₂) ; 34.1.0 (CH₂) ; 42.4 (C-CH₃) ; 42.5 (CH_{jonction de cycle}) ; 45.6 (CHCOOCH₃) ; 48.4 ((C=O)-O-CH₃) ; 55.6 (O-CH₂-O-CH₃) ; 70.5 (CH-OBz) ; 85.2 (CH-O-CH₂-O-CH₃) ; 95.9 (O-CH₂-O-CH₃) ; 128.2 (C_c, C_e) ; 129.4 (C_a) ; 130.2 (C_b, C_f) ; 132.7 (C_d) ; 165.5 (COOCH₃) ; 173.1 (C=O_{non conjugué})

Non analysable en IE

ANNEXE

Modélisation moléculaire

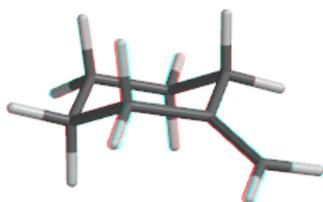
Conditions opératoires

Logiciel : Spartan 08. (Molecular Modelling Package, Wavefunction Inc., Irvine, CA., 2008)

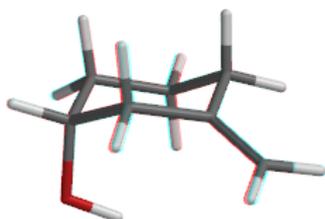
Champ de force : MMFF

Environnement : vide

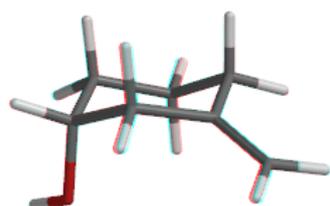
Groupe hydroxy et double liaison exocyclique



Cyclohexane présentant une double liaison exocyclique
E = 30.91268572 kJ/mol



Groupe hydroxy en position axiale avec une « interaction stabilisante »
E = 88.81910087 kJ/mol

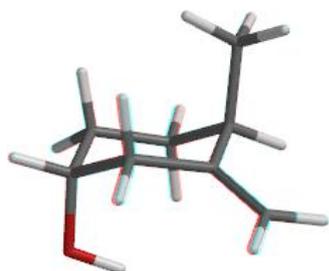


Groupe hydroxy en position axiale sans « interaction stabilisante »
E = 97.55706856 kJ/mol



Groupe hydroxy en position équatoriale
E = 95.25078175 kJ/mol

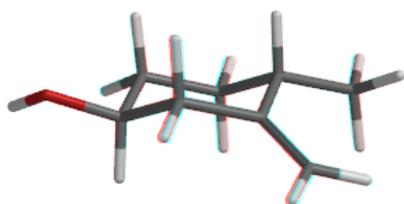
Groupes méthyle, hydroxy et double liaison exocyclique



Groupes Me/OH en *trans* avec OH en position axiale
E = 108.01818752 kJ/mol



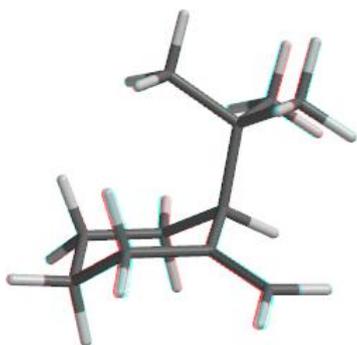
Groupes Me/OH en *cis* avec OH en position équatoriale
E = 114.25782387 kJ/mol



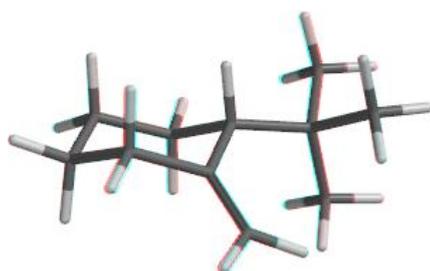
Groupes Me/OH en *trans* avec OH en équatoriale
E = 112.67231598 kJ/mol



Groupes Me/OH en *cis* avec OH en position axiale
E = 106.28070058 kJ/mol

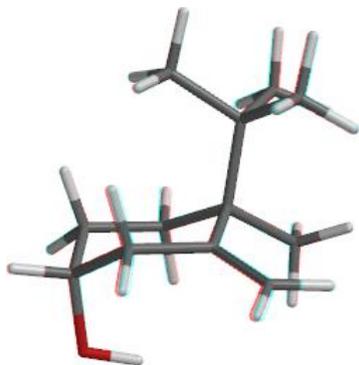
Groupe tert-butyle et double liaison exocyclique

Groupe *t*-Bu en position axiale
E = 137.25594746 kJ/mol

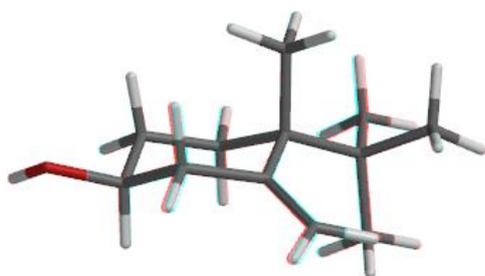


Groupe *t*-Bu en position équatoriale
E = 139.36339535 kJ/mol

Groupe tert-butyle, groupe hydroxy et double liaison exocyclique



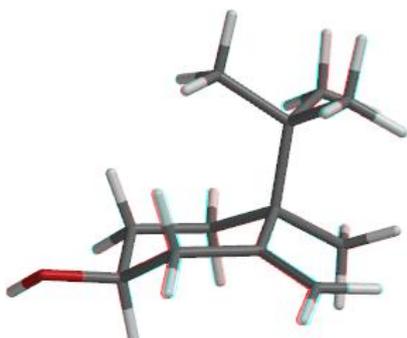
Groupes *t*-Bu/OH en *trans* avec OH en position axiale
E = 262.90461 kJ/mol



Groupes *t*-Bu/OH en *trans* avec OH en équatoriale
E = 273.29517648 kJ/mol



Groupes *t*-Bu/OH en *cis* avec OH en position axiale
E = 266.06867 kJ/mol



Groupes *t*-Bu/OH en *cis* avec OH en position équatoriale
E = 268.16868335 kJ/mol

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

- (1) Gu, X.; Yu, X.; Guo, K.; Chen, L.; Wang, D.; Yang, D. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **2012**, *101*, 95–101.
- (2) Tessier, A. "Mémo Labo Chimie" **2012**, Ed. De Boeck, 2012, 68
- (3) West, R.; Baney, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6145–6148.
- (4) Auner, N.; Grobe, J. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *188*, 151–177.
- (5) Barton, T. J.; Burns, G. T.; Arnold, E. V.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 7–10.
- (6) Rich, J. D.; West, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6884–6886.
- (7) Luke, B. T.; Pople, J. A.; Krogh-Jespersen, M. B.; Apeloig, Y.; Karni, M.; Chandrasekhar, J.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 270–284.
- (8) Brook, A. G.; Nyburg, S. C.; Abdesaken, F.; Gutekunst, B.; Gutekunst, G.; Krishna, R.; Kallury, M. R.; Poon, Y. C.; Chang, Y. M.; Winnie, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5667–5672.
- (9) Wiberg, N.; Wagner, G.; Müller, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *97*, 220–222.
- (10) Gau, D.; Kato, T.; Saffon-Merceron, N.; Cossío, F. P.; Baceiredo, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8762–8763.
- (11) Gau, D.; Kato, T.; Saffon-Merceron, N.; De Cózar, A.; Cossío, F. P.; Baceiredo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6585–6588.
- (12) Xiong, Y.; Yao, S.; Irran, E.; Driess, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11274–11279.
- (13) Auner, N.; Weis, J. "Organosilicon Chemistry V: From Molecules to Materials"; Ed. Wiley-VCH, **2003**, 837.
- (14) Green, T. W.; Wuts, P. M. G. "Protective Groups in Organic Synthesis"; Ed. Wiley Interscience, **1999**, 779.
- (15) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.
- (16) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295–1298.
- (17) Hosomi, A.; Endo, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1976**, 941–942.
- (18) Tamao, K.; Kakui, T.; Akita, M.; Iwahara, T.; Kanatani, R.; Yoshida, J.; Kumada, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 983–990.
- (19) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694–1696.
- (20) Tamao, K.; Akita, M.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 13–22.
- (21) Bols, M.; Skrydstrup, T. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253–1277.
- (22) Gauthier, D. R.; Zandi, K. S.; Shea, K. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2289–2338.
- (23) Sultan, N. Thèse de doctorat, **2011**, Université Paris-Sud 11.
- (24) Fensterbank, L.; Malacria, M.; Sieburth, S. M. *Synthesis* **1997**, *1997*, 813–854.
- (25) Patai, S.; Rappoport, Z.; Tacke, R.; Linoh, H. "Organic Silicon Compounds", Ed. J. Wiley & Sons, **2004**; 1143–1206.
- (26) Mathieu, R.; Bellier, J.-P.; Granier, B. "Manuel de Micropaléontologie"; Ed. Carnets de Géologie; **2011**, 123.
- (27) Gifford, E. M.; Foster, A. S. "Morphology and Evolution of Vascular Plants"; Third Ed. W. H. Freeman, **1989**, 175–207.
- (28) Heinen, W. *Arch. Microbiol.* **1965**, *52*, 69–79.
- (29) Kraska, J. E.; Breitenbeck, G. A. *Commun. Soil Sci. Plant Anal.* **2010**, *41*, 2075–2085.
- (30) Epstein, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 11–17.
- (31) Kim, Y.-H.; Khan, A. L.; Hamayun, M.; Kang, S. M.; Beom, Y. J.; Lee, I.-J. *Biol. Trace Elem. Res.* **2011**, *144*, 1175–1185.
- (32) Máthé, C.; Mosolygó, Á.; Surányi, G.; Beke, A.; Demeter, Z.; Tóth, V. R.; Beyer, D.; Mészáros, I.; M-Hamvas, M. *Aquatic Botany* **2012**, *97*, 57–63.
- (33) Seaborn, C. D.; Nielsen, F. *Nutr. Today* **1993**, *4*, 13–18.
- (34) Poole, A. *Br. J. Exp. Pathol.* **1985**, *66*, 89–94.
- (35) Frye, C. L.; Vogel, G. E.; Hall, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 996–997.
- (36) Voronkov, M. G. *Pure Appl. Chem.* **1966**, *13*, 35.
- (37) Voronkov, M. G. "Bioactive Organo-Silicon Compounds"; Ed. Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg, **1979**; *84*, 77–135.
- (38) Voronkov, M. G.; Platonova, A. T.; Mansurova, L. A.; Kuznetsov, I. G.; Zelchan, G. I.; Dyakov, V. Brevet U.S., **1977**, US4055637.
- (39) Voronkov, M. G.; Baryshok, V. P. *Pharm. Chem. J.* **2004**, *38*, 3–9.

- (40) Kipping, F. S. *J. Chem. Soc., Trans.* **1912**, *101*, 2108-2125.
- (41) Fawcett, J. K.; Camerman, A. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3631-3635.
- (42) Cunningham, J. G.; Ford, R. B.; Gifford, J. A.; Hulce, V. D.; Chandler, M. L.; LeVier, R. R. *Am. J. Vet. Res.* **1981**, *42*, 2178-2181.
- (43) Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305-341.
- (44) Almquist, R. G.; Crase, J.; Jennings-White, C.; Meyer, R. F.; Hoefle, M. L.; Smith, R. D.; Essenburg, A. D.; Kaplan, H. R. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1292-1299.
- (45) Kim, J.; Hewitt, G.; Carroll, P.; Sieburth, S. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5781-5789.
- (46) Min, G. K.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5894-5906.
- (47) Sieburth, S. M.; Chen, C.-A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 311-322.
- (48) Seguin, M. -C. Brevet Monaco, **2005**, WO2005082421.
- (49) Allain, P.; Cailleux, A.; Mauras, Y.; Renier, J. C. *Thérapie* **1983**, *38*, 171-174.
- (50) Hyde, J. F.; Spielvogel, D. E. Brevet U.S., **1972**, US3652628
- (51) Bennett, D. R.; Mchard, J. A. Brevet U.S., **1976**, US3975521
- (52) Strindberg, B.; Alfthan, O. *Scand. J. Urol. Nephrol.* **1983**, *17*, 37-43.
- (53) Grigoras, S.; Lane, T. H.; Le Vier, R. R. *Main. Group. Met. Chem.* **1987**, *10*, 199-207.
- (54) Schelz, Z.; Martins, M.; Martins, A.; Viveiros, M.; Molnar, J.; Amaral, L. *In Vivo* **2007**, *21*, 635-639.
- (55) Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888-3890.
- (56) Kingsbury, W. D.; Boehm, J. C.; Jakas, D. R.; Holden, K. G.; Hecht, S. M.; Gallagher, G.; Caranfa, M. J.; McCabe, F. L.; Faucette, L. F.; Johnson, R. K.; Hertzberg, R. P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 98-107.
- (57) Yin, M.-B.; Guo, B.; Vanhoefer, U.; Azrak, R. G.; Minderman, H.; Frank, C.; Wrzosek, C.; Slocum, H. K.; Rustum, Y. M. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *57*, 453-459.
- (58) Grossman, S. A.; Carson, K. A.; Phuphanich, S.; Batchelor, T.; Peereboom, D.; Nabors, L. B.; Lesser, G.; Hausheer, F.; Supko, J. G. *Neuro Oncol.* **2008**, *10*, 608-616.
- (59) Daud, A.; Valkov, N.; Centeno, B.; Derderian, J.; Sullivan, P.; Munster, P.; Urbas, P.; Deconti, R. C.; Berghorn, E.; Liu, Z.; Hausheer, F.; Sullivan, D. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 3009-3016.
- (60) Porter, T. H.; Shive, W. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 402-403.
- (61) Tacke, R.; Merget, M.; Bertermann, R.; Bernd, M.; Beckers, T.; Reissmann, T. *Organometallics* **2000**, *19*, 3486-3497.
- (62) Cavelier, F.; Vivet, B.; Martinez, J.; Aubry, A.; Didierjean, C.; Vicherat, A.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2917-2923.
- (63) Wrobel, D.; Wannagat, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 734-738.
- (64) Büttner, M. W.; Metz, S.; Kraft, P.; Tacke, R. *Organometallics* **2007**, *26*, 3925-3929.
- (65) Metz, S.; Nätscher, J. B.; Burschka, C.; Götz, K.; Kaupp, M.; Kraft, P.; Tacke, R. *Organometallics* **2009**, *28*, 4700-4712.
- (66) Daiss, J. O.; Burschka, C.; Mills, J. S.; Montana, J. G.; Showell, G. A.; Warneck, J. B. H.; Tacke, R. *Organometallics* **2006**, *25*, 1188-1198.
- (67) Steiling, L.; Tacke, R.; Wannagat, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1554-1559.
- (68) Tacke, R.; Kornek, T.; Heinrich, T.; Burschka, C.; Penka, M.; Pülm, M.; Keim, C.; Mutschler, E.; Lambrecht, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *640*, 140-165.
- (69) Tacke, R.; Handmann, V. I.; Kreutzmann, K.; Keim, C.; Mutschler, E.; Lambrecht, G. *Organometallics* **2002**, *21*, 3727-3732.
- (70) Rapport de D.E.A. de Lelievre Matthieu; Laboratoire de Synthèse Organique et Méthodologie, **2006**.
- (71) Rapport de Magistère 1 de Leveque Christophe, Laboratoire de Synthèse Organique et Méthodologie, **2011**.
- (72) Triggler, D. J. *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 138-147.
- (73) Rapport de Master II de Fraget Bruno, Laboratoire de Synthèse Organique et Méthodologie, **2009**.
- (74) Tacke, R.; Heinrich, T.; Bertermann, R.; Burschka, C.; Hamacher, A.; Kassack, M. U. *Organometallics* **2004**, *23*, 4468-4477.
- (75) Tacke, R.; Popp, F.; Müller, B.; Theis, B.; Burschka, C.; Hamacher, A.; Kassack, M. U.; Schepmann, D.; Wünsch, B.; Jurva, U.; Wellner, E. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 152-164.
- (76) Chang, E.; Jain, V. K. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 433-435.
- (77) Wilson, S. R.; Orme-Johnson, W.; Nagahisa, A., Brevet U.S., **1985**, US4560557.
- (78) Sandoz-Wander, Brevet U.S., **1970**, US3529005.
- (79) Sandoz-Wander, Brevet U.S., **1972**, US3637782.
- (80) Barcza, S.; Hoffman, C. W. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2363-2367.
- (81) Eaborn, C.; Walton, D. R. M.; Chan, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 251-257.

- (82) Pitt, C. G.; Friedman, A. E.; Rector, D.; Wani, M. C. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2369–2377.
- (83) Ananchenko, S. N.; Torgov, I. V. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 1553–1558.
- (84) Djerassi, C.; Rosenkranz, G.; Romo, J.; Pataki, J.; Kaufmann, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4540–4544.
- (85) Miki, T.; Hiraga, K.; Asako, N.; Yoshioka, K.; Sugihara, H. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1974**, *94*, 238–246.
- (86) Applezweig, N. "Steroid Drugs"; Ed. Holden-Day San Francisco., **1964**, 742.
- (87) Fieser, L. F.; Fieser, M. "Steroids"; Ed. Van Nost.Reinhold,U.S., **1959**, 945
- (88) David, K.; Laqueur, E. *Z. Physiol. Chem.* **1935**, 281–283.
- (89) Ruzicka, M. *J. Chem. Am. Soc.* **1935**, *57*, 2011–2012.
- (90) Johnson, W. S.; Bannister, B.; Pappo, R.; Pike, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6354–6361.
- (91) Johnson, W. S.; Bannister, B.; Bloom, B. M.; Kemp, A. D.; Pappo, R.; Rogier, E. R.; Szmuszkovicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2275–2276.
- (92) S, J. W. Brevet U.S., **1959**, US2891995.
- (93) Torgov, I. V. *Pure Appl. Chem.* **1963**, *6*, 524–544.
- (94) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- (95) Ihara, M.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4497–4498.
- (96) Krauser, J. A.; Guengerich, F. P. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 19496–19506.
- (97) Montellano, P. R. O. "Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry"; 2nd Ed. Plenum Publishing, **1995**, 652.
- (98) Denisov, I. G.; Makris, T. M.; Sligar, S. G.; Schlichting, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2253–2278.
- (99) Cole, P. A.; Robinson, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8130–8137.
- (100) Lykkesfeldt, A. E.; Briand, P. *Br. J. Cancer* **1986**, *53*, 29–35.
- (101) Key, T. J. *Endocr. Relat. Cancer* **1999**, *6*, 175–180.
- (102) Märkl, G.; Baier, H.; Hofmeister, P.; Kees, F.; Soper, C. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *173*, 125–169.
- (103) Ando, W.; Tanikawa, H.; Sekiguchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4245–4248.
- (104) Tokitoh, N.; Wakita, K.; Okazaki, R.; Nagase, S.; von Ragué Schleyer, P.; Jiao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6951–6952.
- (105) Ohshita, J.; Masaoka, S.; Morimoto, Y.; Sano, M.; Ishikawa, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 1123–1129.
- (106) Agenet, N.; Mirebeau, J.-H.; Petit, M.; Thouvenot, R.; Gandon, V.; Malacria, M.; Aubert, C. *Organometallics* **2007**, *26*, 819–830.
- (107) Magnier, C. Thèse de doctorat, **2001**, Université Paris-Sud 11.
- (108) Ouhabi, K. Thèse de doctorat, **2006**, Université Paris-Sud 11.
- (109) Díez-González, S. Thèse de doctorat, **2004**, Université Paris-Sud 11.
- (110) Díez-González, S.; Blanco, L. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2033–2040.
- (111) Díez-González, S.; Paugam, R.; Blanco, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3298–3307.
- (112) Giros, A. *Synlett* **2012**, *23*, 805–806.
- (113) Gilman, H.; Shiina, K.; Aoki, D.; Gaj, B. J.; Wittenberg, D.; Brennan, T. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *13*, 323–328.
- (114) Calingaert, G.; Soroos, H.; Hnizda, V.; Shapiro, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1389–1394.
- (115) Chiu, H.-T.; Hsu, J.-S. *Thin Solid Films* **1994**, *252*, 13–18.
- (116) Schneider, H.-J.; Hornung, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, *1974*, 1864–1871.
- (117) Urata, H.; Suzuki, H.; Moro-oka, Y.; Ikawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 607–608.
- (118) Selander, N.; Paasch, J. R.; Szabó, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 409–411.
- (119) Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3063–3064.
- (120) Jackson, R. A.; Zarkadis, A. K. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 273–279.
- (121) Sluggett, G. W.; Leigh, W. J. *Organometallics* **1992**, *11*, 3731–3736.
- (122) Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 507–510.
- (123) Rouquet, G.; Robert, F.; Méreau, R.; Castet, F.; Renaud, P.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 940–950.
- (124) Méreau, R.; d' Antuono, P.; Castet, F.; Rouquet, G.; Robert, F.; Landais, Y. *Organometallics* **2010**, *29*, 2406–2412.
- (125) Gualco, P.; Ladeira, S.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8320–8324.
- (126) Kita, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1864–1867.
- (127) Ishida, N.; Ikemoto, W.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3230–3232.
- (128) Larsson, J. M.; Zhao, T. S. N.; Szabó, K. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 1888–1891.
- (129) Tobisu, M.; Kita, Y.; Ano, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15982–15989.
- (130) Damewood, J. R.; Hadad, C. M. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 33–36.
- (131) Kraus, C. A.; Eatough, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 5008–5014.
- (132) Kraus, C. A.; Nelson, W. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 195–202.

- (133) Corriu, R. J. P.; Guerin, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 168–169.
- (134) Brefort, J. L.; Corriu, R.; Guérin, C.; Henner, B. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 9–15.
- (135) Kashimura, S.; Ishifune, M.; Yamashita, N.; Bu, H.-B.; Takebayashi, M.; Kitajima, S.; Yoshiwara, D.; Kataoka, Y.; Nishida, R.; Kawasaki, S.; Murase, H.; Shono, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6615–6621.
- (136) George, M. V.; Peterson, D. J.; Gilman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 403–406.
- (137) Fleming, I.; Roberts, R. S.; Smith, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1209–1214.
- (138) Gilman, H.; Lichtenwalter, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 608–611.
- (139) Hengger, E.; Holtschmidt, N. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 5–7.
- (140) Tamao, K.; Kawachi, A.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3989–3990.
- (141) Kawachi, A.; Tamao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1919–1926.
- (142) Gilman, H.; Wu, T. C. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 753–764.
- (143) Buncel, E.; Venkatachalam U.; Edlund, T. K. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *437*, 85–89.
- (144) Hevesi, L.; Dehon, M.; Crutzen, R.; Lazarescu-Grigore, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2011–2017.
- (145) Strohmman, C.; Hörnig, J.; Auer, D. *Chem. Comm.* **2002**, 766–767.
- (146) Omote, M.; Tokita, T.; Shimizu, Y.; Imae, I.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 20–25.
- (147) Sakurai, H.; Okada, A.; Kira, M.; Yonezawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1511–1514.
- (148) Benkeser, R. A.; Severson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1424–1427.
- (149) Selin, T. G.; West, R. *Tetrahedron* **1959**, *5*, 97–98.
- (150) Soderquist, J. A.; Hassner, A. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *156*, 227–233.
- (151) Lambert, J. B.; Urdaneta-Perez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 157–162.
- (152) Kumada, M.; Ishikawa, M.; Maeda, S. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 478–484.
- (153) Tamao, K.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 329–337.
- (154) Matsumoto, Y.; Ohno, A.; Hayashi, T. *Organometallics* **1993**, *12*, 4051–4055.
- (155) Lee, D. W.; Park, Y. W.; Han, J. S.; Yoo, B. R. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2443–2445.
- (156) Herzog, U.; Roewer, G. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *544*, 217–223.
- (157) Herzog, U.; West, R. *Macromolecules* **1999**, *32*, 2210–2214.
- (158) Craft, J. M.; Ador, E. *Bull. Soc. Chim. France* **1880**, 531–532.
- (159) Dervan, P. B.; Shippey, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1265–1267.
- (160) Shen, R.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1057–1059.
- (161) Gilman, H.; Wu, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2502–2502.
- (162) Gilman, H.; Lichtenwalter, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2680–2682.
- (163) Gilman, H.; Wu, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2935–2936.
- (164) Brook, A. G.; Pascoe, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6224–6227.
- (165) Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77–84.
- (166) Gilman, H.; Lichtenwalter, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 607–608.
- (167) Hwu, J. R.; Lin, L. C.; Liaw, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7252–7254.
- (168) Ishikawa, M.; Tabohashi, T.; Sugisawa, H.; Nishimura, K.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 109–119.
- (169) Lee, T. W.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3337–3339.
- (170) Postigo, A.; Rossi, R. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1197–1200.
- (171) Postigo, A.; Vaillard, S. E.; Rossi, R. A. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 889–893.
- (172) Brook, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1886–1889.
- (173) Dunogues, J.; Ekouya, A.; Calas, R.; Duffaut, N. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *87*, 151–167.
- (174) Ashby, E. C.; Goel, A. B.; DePriest, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4355–4358.
- (175) Jenkins, P. R. "Les réactifs organométalliques en synthèse"; Ed. De Boeck Supérieur, 1997, 632.
- (176) Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5579–5581.
- (177) Clark Still, W.; Mitra, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2659–2662.
- (178) Dolak, T. M.; Bryson, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1961–1964.
- (179) Cohen, T.; Abraham, W. D.; Myers, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7923–7924.
- (180) Reich, H. J.; Sikorski, W. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 14–15.
- (181) Hwu, J. R.; Wetzal, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 922–928.
- (182) Ager, D. J.; Fleming, I.; Patel, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2520–2526.
- (183) Blay, G.; Cardona, L.; Collado, A. M.; García, B.; Morcillo, V.; Pedro, J. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7294–7302.
- (184) Ito, H.; Ishizuka, T.; Tateiwa, J.; Sonoda, M.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11196–11197.
- (185) Blay, G.; Collado, A. M.; García, B.; Pedro, J. R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10853–10860.
- (186) Blay, G.; Cardona, L.; Collado, A. M.; García, B.; Pedro, J. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4929–4936.

- (187) Murata, Y.; Yamashita, D.; Kitahara, K.; Minasako, Y.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1400–1403.
- (188) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019–6022.
- (189) Dambacher, J.; Bergdahl, M. *Chem. Comm.* **2003**, 144–145.
- (190) Dahan, A.; Portnoy, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6480–6482.
- (191) Louafi, F.; Hurvois, J.-P.; Chibani, A.; Roisnel, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5721–5724.
- (192) Ding, R.; He, Y.; Wang, X.; Xu, J.; Chen, Y.; Feng, M.; Qi, C. *Molecules* **2011**, *16*, 5665–5673.
- (193) Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761–3764.
- (194) Stern, A. J.; Rohde, J. J.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4413–4419.
- (195) Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021–3028.
- (196) Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2371–2374.
- (197) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- (198) Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021–1050.
- (199) Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1943**, *76*, 27–53.
- (200) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 556–577.
- (201) Snider, B. B.; Ron, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8160–8164.
- (202) Song, Z.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8126–8134.
- (203) Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 509–516.
- (204) Schnabel, C.; Sterz, K.; Müller, H.; Rehbein, J.; Wiese, M.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 512–522.
- (205) Oppolzer, W.; Pitteloud, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6478–6479.
- (206) Ziegler, F. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423–1452.
- (207) Mikami, K.; Sawa, E.; Terada, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1403–1412.
- (208) Oppolzer, W. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1181–1201.
- (209) Rouessac, F.; Beslin, P.; Conia, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3319–3323.
- (210) Monti, H.; Audran, G.; Monti, J.-P.; Leandri, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6021–6023.
- (211) Robertson, J.; O'Connor, G.; Ringrose, C. L.; Middleton, D. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8321–8333.
- (212) Barbero, A.; García, C.; Pulido, F. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2739–2751.
- (213) Barbero, A.; Castreño, P.; García, C.; Pulido, F. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7723–7728.
- (214) Mikami, K.; Loh, T. P.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6737–6738.
- (215) Ziegler, F. E.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 127–130.
- (216) Robertson, J.; O'Connor, G.; Middleton, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3411–3414.
- (217) Robertson, J.; O'Connor, G.; Sardharwala, T.; Middleton, D. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8309–8320.
- (218) Andersen, N. H.; Hadley, S. W.; Kelly, J. D.; Bacon, E. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4144–4151.
- (219) Jarvie, A. W. P.; Holt, A.; Thompson, J. J. *Chem. Soc. B* **1969**, 852–855.
- (220) Cook, M. A.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, 301–306.
- (221) Lambert, J. B. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2677–2689.
- (222) Kumada, M.; Nakajima, J.-I.; Ishikawa, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 292–295.
- (223) Tamao, K.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 329–337.
- (224) Brook, A. G.; Pannell, K. H.; LeGrow, G. E.; Sheeto, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 491–493.
- (225) Märkl, G.; Horn, M.; Schlosser, W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4019–4022.
- (226) Sternberg, K.; Oehme, H. *ChemInform* **1998**, *29*, 1–2.
- (227) Schmohl, K.; Wandschneider, D.; Reinke, H.; Heintz, A.; Oehme, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, *2002*, 597–601.
- (228) Bakhtiar, R.; Holznagel, C. M.; Jacobson, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3227–3235.
- (229) Kumada, M.; Naka, K.; Ishikawa, M. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 136–145.
- (230) Kumada, M.; Ishikawa, M.; Maeda, S.; Ikura, K. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 146–153.
- (231) Barton, T. J.; Wulff, W. D.; Burns, S. A. *Organometallics* **1983**, *2*, 4–8.
- (232) Cai, J.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 1743–1746.
- (233) Ollis, W. D. "Comprehensive organic chemistry. The synthesis of organic compounds", Ed Neville J., **1979**, *3*, 556
- (234) Lepage, O.; Stone, C.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1091–1094.
- (235) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1612–1615.
- (236) Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4887–4890.
- (237) Hioki, H.; Hashimoto, T.; Kodama, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 829–834.
- (238) Servi, S. *Synthesis* **1990**, *1990*, 1–25.
- (239) Yang, Z.; Shannon, D.; Truong, V.-L.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4693–4696.
- (240) Caine, D.; Kotian, P. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6587–6593.

- (241) Micheli, R. A.; Hojos, Z. G.; Cohen, N.; Parrish, D. R.; Portland, L. A.; Sciamanna, W.; Scott, M. A.; Wehrli, P. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 675–681.
- (242) Kende, A. S.; Chen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7184–7186.
- (243) Jiang, X.; Covey, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4893–4900.
- (244) Finkbeiner, H. L.; Stiles, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 616–622.
- (245) Taber, D. F.; Sheth, R. B.; Tian, W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2433–2437.
- (246) Tori, M.; Sono, M.; Nishigaki, Y.; Nakashima, K.; Asakawa, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 435–445.
- (247) Arsényiadis, S.; Rodriguez, R.; Cabrera, E.; Thompson, A.; Ourisson, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7045–7058.
- (248) Baggiolini, E. G.; Iacobelli, J. A.; Hennessy, B. M.; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2945–2948.
- (249) Desmaële, D.; Ficini, J.; Guingant, A.; Touzin, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3083–3086.
- (250) Franz, A. K.; Wilson, S. O. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 388–405.

RESUMES

Résumé

Les travaux rapportés dans ce mémoire concernent la synthèse et la réactivité des disilanes, en vue de leur application vers la synthèse de la 10-silatestostérone.

Dans un **premier temps**, l'intérêt potentiel de la cible choisie, la 10-silatestostérone, a été étayé au moyen d'exemples de molécules d'intérêt biologique présentant un atome de silicium, issus de la littérature. L'objectif de la silasubstitution serait d'empêcher la biotransformation de la molécule en composé aromatique potentiellement cancérigène. Enfin, la substitution en position 10 de l'atome de carbone quaternaire permet d'éviter l'introduction de substituants supplémentaires, susceptibles d'affecter l'activité hormonale de la molécule.

Dans un **second temps**, nous avons optimisés les outils nécessaires à la synthèse de la 10-silatestostérone. Une nouvelle stratégie pour accéder à des disilanes non symétriques a été développée par réaction de déphénylation chlorative. Puis l'étude de la réaction de coupure hétérolytique de la liaison Si-Si de phényldisilanes non symétriques par piégeages des silylures ainsi générés et par une analyse par RMN ^1H a permis de mettre en évidence une sélectivité en faveur du phénylsilylure. Enfin cette réaction a été appliquée pour accéder à des composés carbonylés β -silylés par réaction d'addition-1,4 de silylcuprolithiens sur des composés carbonylés α,β -éthyléniques tels que le cyclohexèncarboxylate de méthyle, un modèle simplifié de l'ester bicyclique que nous envisageons d'utiliser pour apporter la partie C&D de la 10-silatestostérone.

Enfin le **troisième chapitre** porte sur la synthèse des précurseurs de la 10-silatestostérone. Dans une première partie un disilane hautement fonctionnalisé, le 1-isopropényl-1-(3-oxopropyl)disilane a pu être préparé en mettant à profit la réaction de déphénylation chlorative. Puis la réaction ène intramoléculaire de cet aldéhyde a conduit au 1-méthyl-1-triméthylsilyl-2-méthylidène-1-silacyclohexan-4-ol précurseur du cycle A de la 10-silatestostérone ainsi qu'au 1,2-diméthyl-2-triméthylsilyl-1-silacyclohexane-1,4-diol issu d'un réarrangement hautement diastéréosélectif. Dans une seconde partie, est présentée la synthèse énantiosélective de la partie C&D de la 10-silatestostérone par une réaction clé de carboxylation de la dicétone d'Hajos-Parrish.

L'étape suivante consistera à réaliser la coupure sélective du disilane porteur du cycle A, et à additionner le silylure ainsi généré sur l'ester α,β -insaturé bicyclique.

Mots clefs

Silicium	Addition-1,4
10-Silatestostérone	Réaction ène
Disilanes	Déphénylsation chlorative
Silylures	Carboxylation

Abstract

This thesis is devoted to the synthesis and the study of the reactivity of disilanes in order to involve them in the 10-silatesosterone synthesis.

The **first part** focuses on the usefulness of 10-silatestosterone by developing some relevant examples, from the literature, of biologically active molecules containing a silicon atom. Thus in the testosterone field, the substitution of a carbon atom by a silicon one is supposed to avoid aromatization of the molecule during its biotransformation. Moreover the 10 position of the silasubstitution prevents from the introduction of new groups, which is known to affect the biological activity of the molecule.

In the **second part** the chemical tools for the 10-silatestosterone synthesis are described. A new strategy has been developed to obtain non symmetrical disilanes by a chlorinative dephenylation sequence. The heterolytic cleavage of the Si-Si bond of non symmetrical phenyldisilanes has been studied by trapping the generated silylanion and by ^1H NMR experiments. Selectivity for the phenylsilylanion formation has been established. Finally this reaction was fully exploited to access to β -silylated carbonyl compounds after 1,4-addition of silylcuprates on α,β -unsaturated carbonyl compounds as methylcyclohexenecarboxylate, model of the C&D rings of 10-silatesosterone.

The **third part** presents the 10-silatestosterone precursors synthesis. At First high functionalized 1-isopropenyl-1-(3-oxopropyl)disilane has been obtained by using the previously performed chlorinative dephenylation reaction. Then intramolecular ene reaction of this aldehyde leads to a mixture of 1-methyl-1-trimethylsilyl-2-methylidene-1-silacyclohexan-4-ol, which corresponds to the 10-silatestosterone A ring and 1,2-dimethyl-2-trimethylsilyl-1-silacyclohexane-1,4-diol coming from diastereoselective rearrangement. Eventually, enantioselective synthesis of 10-silatestosterone C&D rings was achieved through a sequence involving a Hajos-Parrish ketone carboxylation key step.

Further work would consist on a selective cleavage of A ring disilane followed by the 1,4-addition of the generated silylanion on α,β -unsaturated bicyclic ester.

Keywords

Silicon	1,4-addition
10-Silatestosterone	Ene reaction
Disilanes	Chlorinative dephenylation
Silylanions	Carboxylation

