

A. KRIEF
W. DUMONT
A. CRAVADOR
J. N. DENIS
S. HALAZY
L. HEVESI
D. LABAR
J. LUCCHETTI
J. RÉMION
M. SEVRIN
D. VAN ENDE¹

Nouvelles méthodes de synthèse utilisant une entité sélénée comme précurseur de fonction*

Introduction

Nous nous sommes intéressés au cours des dernières années à la mise au point de schémas de synthèses utilisant une entité sélénée comme précurseur de fonction.

Le schéma de synthèse que nous allons présenter tire parti de la grande accessibilité des α -sélénioalkyllithiums, de leur nucléophilicité toute particulière qui permet la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone même dans les cas difficiles et de l'utilisation des dérivés sélénés ainsi formés pour la synthèse de molécules exemptes de sélénium. Cette dernière étape permet de synthétiser sélectivement, à l'aide du réactif adéquat, différentes fonctions à partir d'un seul précurseur sélénié.

Nous présenterons tour à tour les problèmes afférents à la synthèse des α -sélénioalkyllithiums, à leur réactivité vis-à-vis de certains électrophiles et à la transformation des dérivés formés.

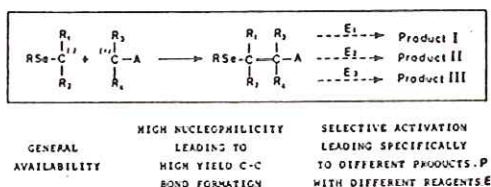


Schéma 1.

I. SYNTHÈSE DES SÉLÉNOALKYLLITHIUMS

Les sélénioalkyllithiums font partie de la famille des organométalliques α -hétérosubstitués (1). Celle-ci se compose d'une part des dérivés où l'hétéroatome est chargé totalement (e.i. les ylures au soufre ou au phosphore) ou partiellement (e.i. les α -métalesulfoxydes ou phosphinoxydes) ou ne porte aucune charge (e.i. α -métales ethers, silanes, sulfides). Ces derniers sont les plus difficiles à préparer en particulier si le « carbanion » ne porte pas de substituants le stabilisant (e.i. un ou des groupements phényles, vinyles ou carbonyles) et de fait, avant nos travaux, aucun dérivé de ce type portant deux groupements alkyles sur le centre carbanionique n'était connu.

L'échange hydrogène-métal ou métallation, l'échange halogène-métal et l'addition d'organométalliques sur des α -hétéroéthylènes sont les voies classiques quoique limitées aux organométalliques α -hétérosubstitués (schéma 2). Elles ont toutes été utilisées avec des succès mitigés pour la synthèse des α -sélénioalkyllithiums (1, 2) ne possédant pas de groupements stabilisant sur le centre carbanionique.

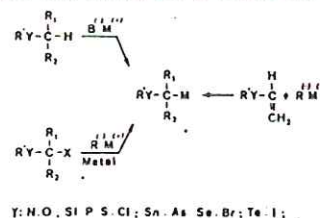


Schéma 2.

La métallation est de loin la méthode la plus utilisée pour la synthèse d'organométalliques α -hétérosubstitués. Lorsque l'hétéroatome n'est pas chargé et lorsque les groupements R_1 et R_2 (schéma 2) sont des hydrogènes ou des groupements alkyles, l'agent de métallation doit être une base particulièrement puissante tels les alkyl-lithiums. Néanmoins, lorsqu'il s'agit de sélénures, les alkyl-lithiums réagissent spécifiquement sur l'atome de sélénium (3) surtout si le THF est utilisé comme solvant et le phénylméthylsélénure est le seul qui ait été métallé (avec de faibles rendements) (2) par le nBuLi. L'utilisation de tétraméthyléthylène diamine (TMEDA) comme cosolvant a néanmoins été nécessaire (schéma 3).

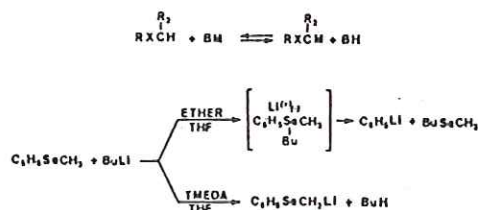


Schéma 3.

En 1968, D. Seebach (2a) décrivait la synthèse du phénylsélénométhyllithium par action du nBuLi dans le THF/hexane sur le bis(phénylsélénio)méthane (schéma 4).

1. Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, Département de chimie, 61, rue de Bruxelles, 5000 Namur, Belgique.

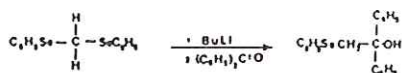


Schéma 4.

Nous nous sommes intéressés à cette réaction et avons montré que le *n*BuLi dans THF ou le sec BuLi ou *t*-BuLi dans l'éther clivent les phényl- (4) et méthylsélénacétals (5) instantanément à -78° et permettent la synthèse quasi quantitative des phényl- et méthylsélénalkyllithiums portant sur le site carbanionique, deux hydrogènes, un hydrogène et un alkyl et même deux groupements alkyls, ceux-ci pouvant entre autres faire partie d'un cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane (schéma 5).

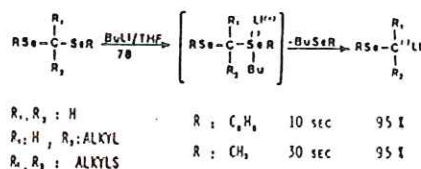


Schéma 5a.

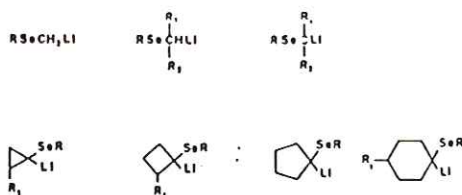


Schéma 5b.

Les carbanions sélénés sont stables pour de longues périodes (> 10 h) à -78° ; ils se décomposent par contre aux alentours de -50° , conduisant à des produits différents dont la structure dépend de la substitution du centre carbanionique.

La préparation des acétals sélénés, utilisés comme produit de départ, est aisée : nous les avons obtenus avec d'excellents rendements par réaction des aldéhydes et des cétones avec le phényl-^{*} ou méthylsélénol^{**} en présence d'un catalyseur acide tel que le chlorure de zinc (7) (méthode recommandée) (schéma 6a) l'acide sulfurique (7) ou le tétrachlorure de titane (8). Ils peuvent aussi être préparés à partir du dérivé carbonyle et du triméthylsilylsélénure (9) en présence de trichlorure d'aluminium. Tous ces réactifs nécessitent l'utilisation d'un milieu acide qui n'est pas adéquat pour les composés sensibles tel que le citronellal.

* Ce phénylsélénol est facilement accessible (10) par action du sélénium gris sur le magnésien du bromure de phényl.

** Le méthylsélénol est préparé par réduction (11) du diméthyl-disélénure par l'acide hypophosphoreux. Le diméthyl-disélénure est lui-même préparé (10) à partir du sélénium gris, du diméthyl-sulfate et du métabisulfite de potassium.

Nous avons pu obtenir le méthylsélénacétal de ce dernier en utilisant le tri(méthylsélénio)borane (9) et avons observé que le milieu acide n'était pas nécessaire avec ce réactif (schéma 6b). Il est à noter que l'analogue triphénylséléné récemment utilisé par Clive (10, 12) nécessite lui l'emploi d'un catalyseur acide.

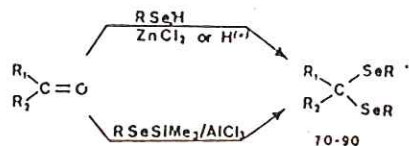


Schéma 6a.

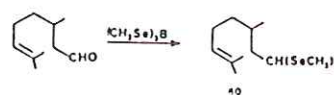


Schéma 6b.

Les acétals sélénés peuvent aussi être préparés avec formation concomitante d'une nouvelle liaison carbone-carbone par alkylation des α -méthalo bis sélénométhanes et bis sélénoalkanes. Ceux-ci sont facilement générés par clivage par le *n*BuLi dans l'éther ou le THF des phényl- (2a, 13) ou méthyl- (13) sélénioorthoesters (méthode recommandée) ou par métallation des bis(phénylsélénio)-méthane (2a) ou -alcane (13, 14).

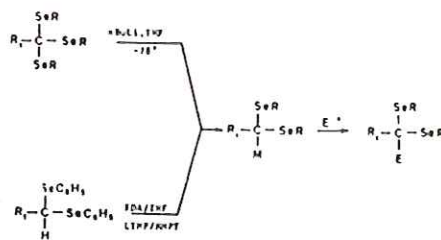


Schéma 7.

II. RÉACTIVITÉ DES α -SÉLÉNOALKYLLITHIUMS

Les α -sélénalkyllithiums sont quantitativement hydrolysés (15) ou deutérolisés (15); ils réagissent avec les bromures et iodures d'alkyle primaires (15, 24) et les halogénures d'allyle (15) pour conduire aux sélénures avec d'excellents rendements (schéma 8).

Nous avons aussi préparé (schéma 8) différents sélénures substitués (17) en α par une entité soufrée (4b, 16, 17) ou silylée (16, 18) ou possédant un groupement hydroxyle

Dans tous les cas cités, les rendements sont bons à excellents et ce quelle que soit la nature des substituants branchés sur le sélénium ($R: CH_3$ ou C_6H_5) ou sur le site carbanionique (R_1 et $R_2: H$ ou alkyles).

La réaction des sélénioalkyllithiums avec les dérivés carbonylés mérite une mention toute particulière puisque les β -hydroxysélénures (2, 4, 5, 6, 17, 19, 24b, 25) sont généralement obtenus avec des rendements excellents même dans les cas les plus difficiles (15, 19), quand le carbanion est disubstitué et quand le dérivé carbonylé est fortement sujet à l'énolisation c.i. la déoxybenzoïne (5) (schéma 10) ou possède le groupement carbonyle fortement encombré comme la 2,2,6,6-tétraméthyl cyclohexanone (5, 19) (schéma 10) ou encore possède un carbonyle fortement encombré mais aussi un hydrogène susceptible d'être attaqué comme dans la 2,2,6 triméthyl cyclohexanone (6, 19) où il se trouve en position axiale (schéma 11).



Les sélénométhyllithiums, qui se comportent normalement avec les aldéhydes et les cétones (2, 5) dans le THF à -78° ou à -20° , engendrent deux types de produits (proportion 1:1) par réaction avec les halogénures d'alkyle primaires (22), les époxydes (21) et les oxétanes (21) : les produits attendus (schéma 8) plus ceux résultant de l'attaque des sélénolates de lithium sur ces électrophiles (schémas 8 et 9). Ces derniers produits suggèrent un équilibre entre les sélénométhyllithiums d'une part, les sélénolates de lithium et le méthylène carbène d'autre part (schéma 9). Leur proportion peut être drasti-



CC1(C)CCCC(=O)C1
 $\xrightarrow{\text{RSeC(CH}_3)_2\text{Li}}$
CC1(C)CCCC(C1)(O)C(R)S(R)C(CH3)2

| | 10F | 10H |
|-------------------------------|-----|-----|
| CH ₃ | 59 | 83 |
| C ₆ H ₅ | 00 | 18 |

CCCC(=O)CC
 $\xrightarrow{\text{CH}_3\text{SeC(CH}_3)_2\text{Li}}$
CCCC(O)CC
 $\xrightarrow{\text{CH}_3\text{SeC(CH}_3)_2\text{Li}}$
CCCC(O)CC

| | 10F | 10H |
|---|-----|-----|
| CH ₃ | 59 | 83 |
| CH ₃ SeC(CH ₃) ₂ Li | 00 | 18 |

Schéma 11.

| | | | |
|-------|------|----|----|
| Exptl | -78° | 85 | 31 |
| Calc | -78° | 92 | 18 |

Schéma 12*.

* Des recherches sont en cours pour déterminer la structure réelle de chacun des diastéréoisomères.

Enfin, excepté le cas particulier de la chalcène, les sélénioalkyllithiums conduisent exclusivement à l'attaque sur le site C₁ des dérivés carbonyles α,β -éthyléniques (schéma 13).

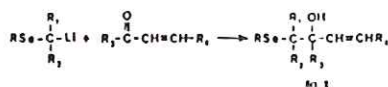


Schéma 13.

Nous avons tenté sans succès (27) d'induire l'attaque des sélénioalkyllithiums sur le site C₂ de ces mêmes énonés en effectuant la réaction en présence d'HMPA ou en essayant de générer le cuprate par addition d'iodure de cuivre en présence ou en l'absence de diméthylsulfure. Sous ces dernières conditions, les sélénioalkyllithiums conduisent dès -30° et avec d'excellents rendements, aux oléfines résultant de leur couplage oxydatif (schéma 14).

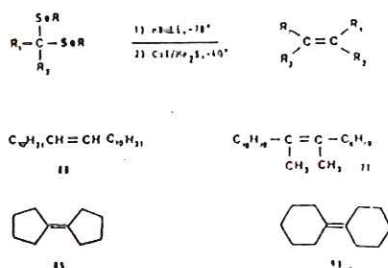


Schéma 14.

III. ACTIVATION SÉLECTIVE DES DÉRIVÉS SÉLÉNIÉS

La particularité des réactions que nous allons présenter dans ce chapitre réside dans leur grande sélectivité.

1) Réduction de la liaison carbone-sélénium

C'est ainsi que les sélénures et les sélénioacétals peuvent être facilement réduits en alcanes par réaction avec le nickel de Raney (15) (à 80° dans le THF) ou par le lithium dans la diéthylamine (15) à 10° (schéma 15). Récemment, Clive (28) a montré que les hydrures d'étain effectuent la même transformation vers 80°.

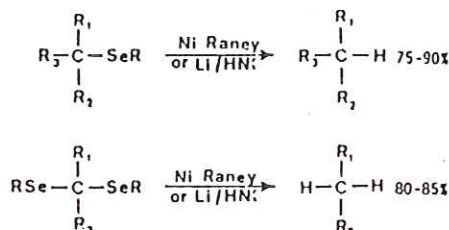


Schéma 15.

Ces réactions nous ont permis de transformer les cétones et aldéhydes en alcanes par réduction ou plus spectaculairement par réduction alkylante (schéma 16).

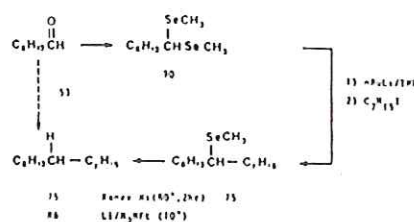


Schéma 16.

2) Synthèse des halogénures d'alkyle

Les sélénures conduisent aussi aux halogénures d'alkyle (29). Les meilleures conditions sont :

a) le brome dans le chlorure de méthylène en présence de triéthylamine (29a) (20°, 3 h) ou le brome dans l'éthanol-eau (29a) pour la synthèse des bromures d'alkyle secondaires et tertiaires (schéma 17).

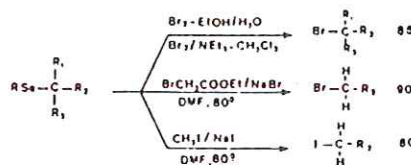


Schéma 17.

b) le bromoacétate d'alkyle dans le diméthylformamide (30) (DMF) à 80° pour les bromures d'alkyle primaires.

c) l'iodure de méthyle dans le DMF et en présence de carbonate de sodium pour les iodures d'alkyle primaires (29a, 30).

Les réactions semblent passer par un sel de sélénonium (schéma 18) et de fait nous observons dans certains cas sa précipitation au cours de la réaction (schéma 18).

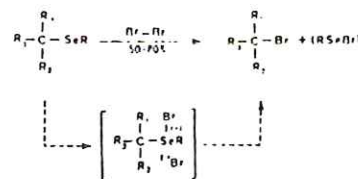


Schéma 18.

La réaction du brome en présence de triéthylamine a été étudiée d'une façon plus détaillée; nous avons ainsi pu démontrer qu'elle est hautement stéréosélective (97 %) dans le cas des halogénures d'alkyle secondaires et qu'elle procède par inversion de configuration au niveau du carbone substitué (31). (schéma 19). Ces réactions nous ont permis d'une part de transformer en deux étapes les alcools secondaires stéréosélectivement (95 %) en bromures d'alkyle secondaires avec rétention de configuration

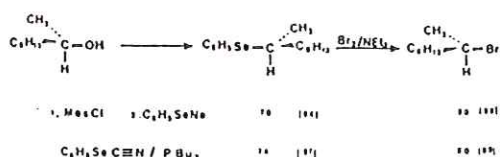


Schéma 19.

(schéma 19), et d'autre part, de proposer de nouvelles méthodes (29) d'homologation des bromures et iodures d'alkyle (schéma 20).

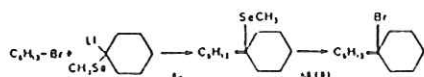
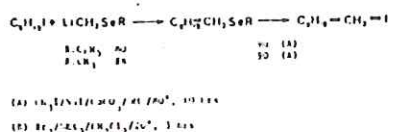


Schéma 20.

3) Synthèse d'oléfines par élimination de sélénosé

La synthèse d'oléfines par élimination oxydative des sélénures est une des réactions les plus importantes de la chimie des dérivés sélénés (32). En 1973, Sharpless (32a) et Reich (32b) décrivaient indépendamment mais simultanément que les *phénylsélénures* conduisaient aux oléfines (schéma 21) quasi quantitativement par simple réaction avec l'eau oxygénée dans le THF (20°, 3 h), avec le périodate de sodium dans l'éthanol (20°, 3 h) ou avec l'ozone. Cette réaction a été utilisée par ces auteurs pour synthétiser les dérivés carbonyles α,β -éthyléniques à partir des dérivés carbonyles α -phénylsélénés et les alcools allyliques à partir des β -hydroxysélénures.

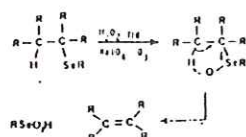


Schéma 21.

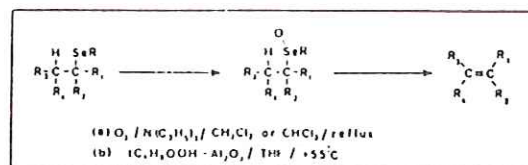
Nous avons utilisé les réactions précitées pour générer les dérivés carbonyles α,β -éthyléniques et les alcools allyliques à partir des dérivés préparés par réaction des sélénosé et des formamides (33), chlorure d'acides (33), chlorocarbonates (33), anhydride carbonique (33) d'une part, et des aldéhydes et cétones (4, 17) d'autre part (schéma 21).

Les *phénylsélénosé* jouent dans ces réactions le rôle de carbanions vinyliques masqués. Néanmoins, les dérivés *sélénométhylés* ne conduisent pas aux oléfines dans les conditions précitées (35) : le méthylsélénosé est formé instantanément et quantitativement dès 0° mais l'élimina-

tion est ineffective même après chauffage prolongé dans le chloroforme. On observe principalement la reformation du sélénure de départ. Nos recherches se sont donc orientées vers des méthodes empêchant la réaction de déoxygenation ou utilisant un oxydant « doux » présent en excès afin de régénérer « in situ » le sélénosé.

L'addition de triéthylamine (35) sur le sélénosé (généré par réaction de l'ozone sur le sélénure) est un exemple du premier type de réaction; le chauffage du sélénure en présence de 5 équivalents d'hydroperoxyde de tertio-butyle dans le THF et en présence d'alumine basique entre dans la deuxième catégorie (35).

Ces deux méthodes donnent des résultats satisfaisants mais sans nul doute la seconde est la plus simple, la plus rapide et la plus efficace (3). Le schéma 22 présente les résultats comparatifs des différentes méthodes, H₂O₂/THF ou O₃ puis $\Delta = 50^\circ$ dans CHCl₃, (schéma 22, respectivement sans label, a et b).



| | | |
|--|--|--|
| $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{SeCH}_3 \\ \quad \\ \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{SeCH}_3 \\ \quad \\ \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{SeCH}_3 \\ \quad \\ \text{RCH}-\text{CH}_2 \end{array}$ |
| 30 % | 33 % | 1 % |
| 75 % | 70 % | 23 % |
| 86 % | 84 % | 83 % |
| $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{SeCH}_3 \\ \quad \\ \text{R}-\text{CH}-\text{CH}-\text{OH} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{SeCH}_3 \\ \quad \\ \text{RCH}-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{SeCH}_3 \\ \quad \\ \text{RCH}-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$ |
| 35 % | 14 % | 5 % |
| 78 % | 73 % | 96 % |

Schéma 22.

Le schéma 23 démontre la versatilité de la méthode qui permet de synthétiser régiosélectivement les deux régio-isomères d'alcools allyliques à partir de l'acétone et de l'undécanone, par activation d'un des deux dérivés carbonyles sous forme de sélénosé.

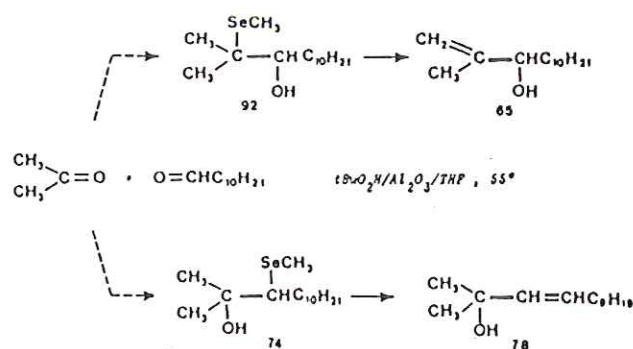


Schéma 23.

Ce schéma de synthèse appliqué à la cyclobutanone ouvre une voie de synthèse attrayante aux diènes substitués en position 2 par un groupement hydroxyalkyle (schéma 24).

* % de produit provenant d'une inversion de configuration.

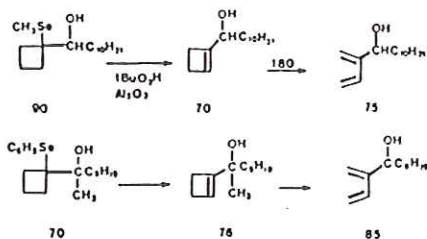


Schéma 24.

Bien que les réactions de formation d'oléfines à partir de sélénures que nous venons de décrire soient largement applicables, nous avons rencontré par deux fois des problèmes :

a) Les α -cyclopropyl sélénures conduisent, avec des rendements modestes (24) aux alkylidènes cyclopropanes (ozone/ NEt_3 , 70°, 3 jours) (schéma 25) et notre méthode utilisant le tBuO_3H est inadéquate pour ce cas particulier car ce réactif réagit, comme l'a décrit De Boer, avec l'alkylidène cyclopropane formé.

b) Les cyclobutylsélénures pour leur part, conduisent à un mélange équimoléculaire d'alkylidène cyclobutane et de cyclobutène (25) (schéma 25).

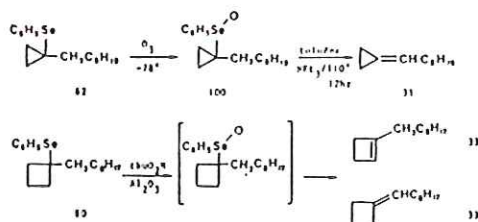


Schéma 25.

4) Synthèse d'oléfines à partir de sel de sélénonium

Nous avons mis au point une méthode qui permet d'atteindre les alkylidènes cyclopropanes (24) et les cyclobutènes souhaités (schéma 26). La méthode consiste à alkyler le sélénure $[(\text{CH}_3)_2\text{I}/\text{AgBF}_4, 20^\circ]$ ou $\text{FSO}_2\text{OCH}_3 - 20^\circ]$ et à traiter le sel de sélénonium correspondant par une base adéquate : le tBuOK dans le DMSO dans le premier cas, KOH dans THF, pour le second (25) (schéma

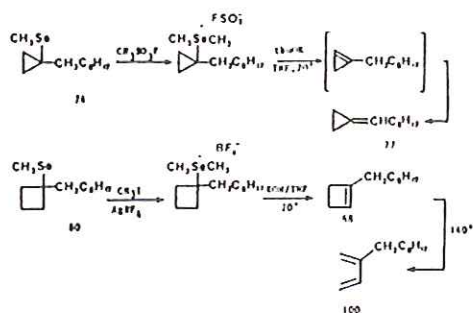


Schéma 26.

26). Nous suspectons qu'un mécanisme d'élimination α,β , similaire à celui des sélénosydes opère mais n'avons à ce jour aucune preuve en faveur ou en défaveur de ce mécanisme (schéma 27).

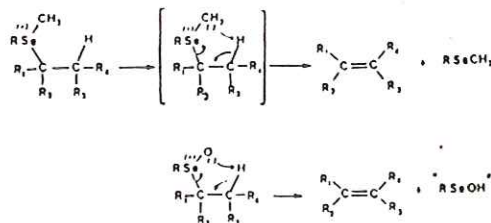


Schéma 27.

5) Synthèse d'oléfines via les β -hydroxysélénures

Les β -hydroxysélénures se sont pour leur part révélés des intermédiaires de synthèse particulièrement importants de par leur grande accessibilité et leur grande réactivité.

Nous avons déjà décrit leur utilisation pour la synthèse d'alcools allyliques, nous présentons maintenant leur transformation en oléfines (6, 24, 36, 37, 38, 39) époxydes et cétones (19).

La réaction des β -hydroxysélénures avec le chlorure de thionyle (37), l'anhydride trifluoroacétique (36), le carbonyldiimidazole (6), ou les iodures de phosphore (PI_3 ou P_2I_4) (6) conduit aux oléfines correspondantes avec d'excellents rendements et habituellement à température ambiante. Ainsi, nous avons pu synthétiser régio-sélectivement, en présence de triéthylamine, des oléfines terminales, mono ou α -disubstituées ainsi que celles qui sont α,β -disubstituées, tri- et même tétrasubstituées.

Nous avons aussi observé dans le cas des oléfines di- et trisubstituées une complète stéréosélectivité; les groupements hydroxyle et sélényle étant formellement éliminés en anti (36, 37). Nous suspectons la formation intermédiaire d'ion séléniumonium (37) (schéma 28).

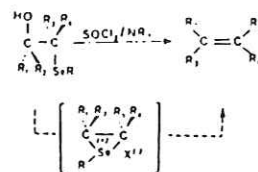


Schéma 28.

Nous avons utilisé cette réaction pour la déoxygenation stéréosélective (97 %) des époxydes (schéma 29),

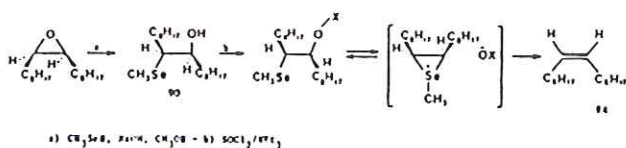
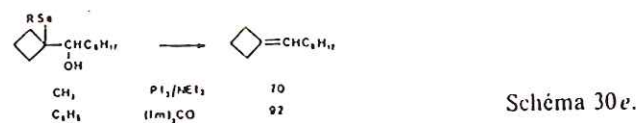
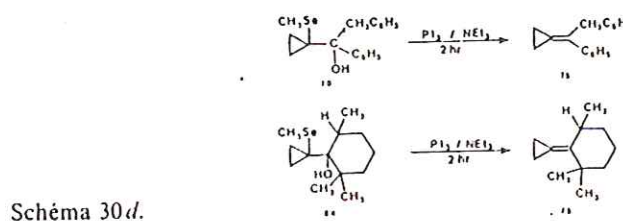
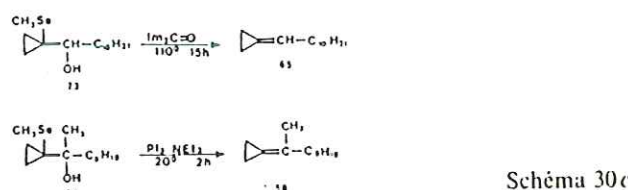
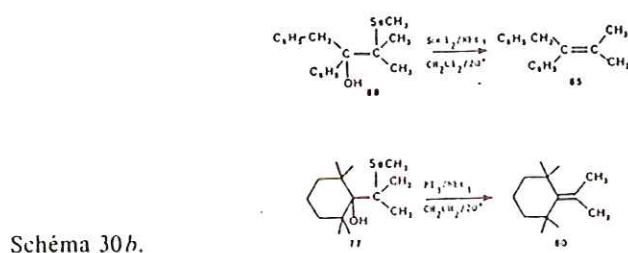
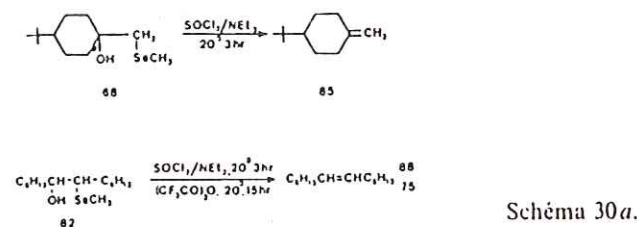
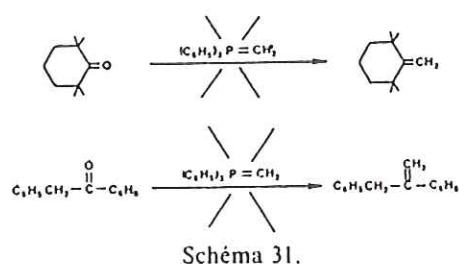
a) CH_3SeH , P_2I_4 , $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ - b) $\text{SOCl}_2/\text{NEt}_3$

Schéma 29.

et comme substitut à la réaction de Wittig pour transformer les aldéhydes et cétones, même les plus encombrées ou les plus énolisables en oléfines ou en diènes (schéma 30).



Pour mémoire, il faut noter que les ylures au phosphore dans les conditions classiques sont complètement inefficaces dans les cas présentés au schéma 31.

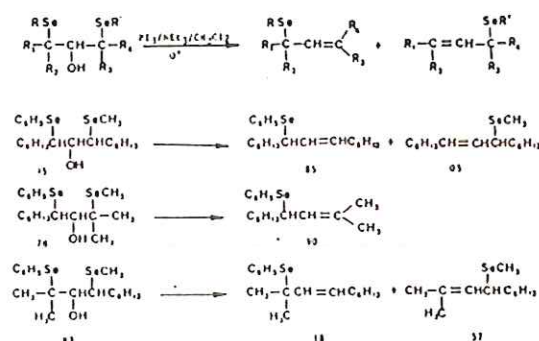


Un autre avantage de notre méthode, réside dans la facilité de séparation des diastéréoisomères de β -hydroxy-sélénures, ce qui permet d'obtenir avec un haut degré de pureté, le stéréoisomère souhaité.

Tout récemment, nous avons synthétisé les hydroxy β, β' disélénures par réaction des dérivés carbonyles α -sélénés avec les α -sélénolalkyllithiums (34).

Nous avons eu l'occasion de traiter ces dérivés avec le triiodure de phosphore et d'observer (34) qu'à substitution égale, c'est le groupement sélénométhyle qui semble s'éliminer.

Par contre, à substitution différente, c'est l'entité sélénée portée par le carbone le plus substitué qui s'élimine préférentiellement conduisant à l'allylsélénure possédant la double liaison la plus substituée (34) (schéma 32).



Le schéma suivant (34) décrit la synthèse régiosélective de cyclopropyl allylsélénure et leur transformation : en cyclopropylidène carbinols utilisant une modification de la réaction de Sharpless (schéma 33a), en α -lithioallylcyclopropanes et en cyclobutanones (schéma 33b).

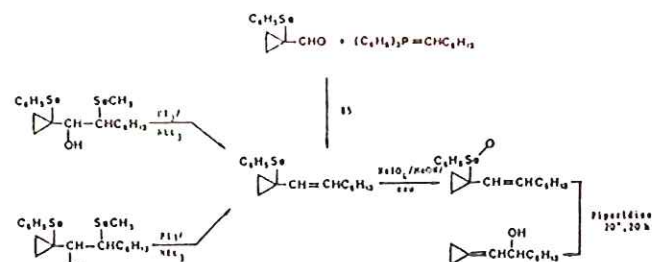


Schéma 33a

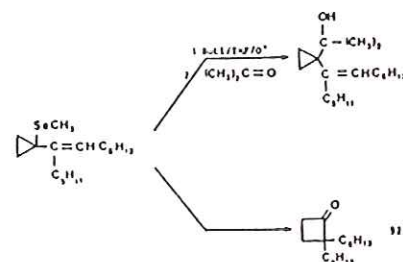


Schéma 33b

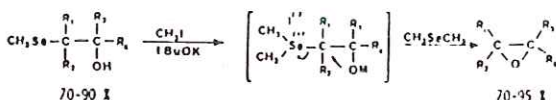
6) Synthèse d'époxydes à partir des β -hydroxysélénures

Les β -hydroxysélénures (5, 40) et plus spécialement les β -hydroxyméthylsélénures (5) se sont révélés être d'excellents précurseurs d'époxydes. Cette transformation tire parti :

a) de la grande nucléophilicité de l'atome de sélénium dans ces dérivés qui permet la synthèse quantitative des sels de sélénonium β -hydroxylés, celle-ci est aisément effectuée par action de l'iodure de méthyle ou du sulfate de méthyle (4 à 5 heures à 20°, sans solvant) ou dans les cas des molécules très encombrées par le fluorosulfonate de méthyle (methyl magic) dans l'éther (-78°, 0,1 h, 20° 0,5 h);

b) de la proximité de l'entité hydroxylée qui en milieu basique (tBuOK, DMSO ou mieux solution aqueuse de KOH 10 % dans l'éther) élimine rapidement et à température ambiante le séléniure engendrant dans des conditions douces et stéréosélectivement (> 95 %) les époxydes.

Nous avons ainsi préparé à partir d'aldéhydes ou de cétones même encombrés ou sujets à l'énolisation ou α,β -éthylénique, les époxydes terminaux, α,β -disubstitués, di-, tri-, tétrasubstitués et α,β -éthyléniques (schéma 34).



- 1) HIGH YIELD SYNTHESIS OF SELENOACETALS FROM $R_1R_2C=O$ (70-90 %)
- 2) HIGH YIELD SYNTHESIS OF β -HYDROXYSELENIDES EVEN FROM HIGHLY UNCOMPERED 2,2,4,4-TETRAMETHYL CYCLOHEXANONE OR ENOLISABLE DEOXYBENZONE (70-85 %)
- 3) EASY REMOVAL OF ANY UNREACTED CARBONYL COMPOUND BY SIMPLY WASHING THE SELENIUM SALT BY ETHER.
- 4) THE VOLATILITY OF R_2SeCH_3 (ARISING FROM THE C-SE BOND CLEAVAGE OF SELENOACETALS) CH_3SeCH_3 (FORMED IN THE LAST STEP) ALLOWS THE SYNTHESIS OF THE DESIRED EPOXYDE WITHOUT ANY PURIFICATION AT ANY STAGE OF THE SYNTHESIS.

Schéma 34.

Bien que nécessitant deux étapes (très simples et effectuées en général dans un même ballon) de plus que la méthode classique aux ylures au soufre, notre méthode possède des avantages nets sur cette dernière :

a) accessibilité des réactifs de départ (sélénocétals);
b) possibilité d'éliminer le dérivé carbonyle n'ayant pas complètement réagi par simple lavage du sel de sélénonium à l'éther;

c) volatilité des sous-produits en particulier du diméthylsélénure qui permet l'obtention de l'époxyde pur (après l'évaporation de l'éther) et ce en général sans aucune réelle purification à aucune étape de la synthèse.

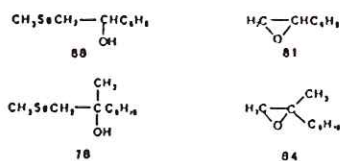


Schéma 35a

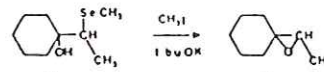
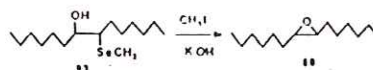


Schéma 35b.



Schéma 35c.

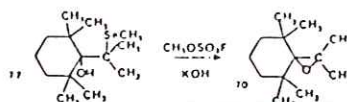
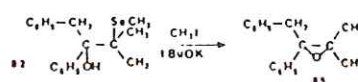


Schéma 35d.

Ceci est particulièrement intéressant pour la synthèse des dérivés α,β -éthyléniques facilement décomposés durant les purifications (26) (par chromatographie sur silice ou par distillation).

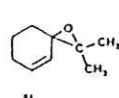
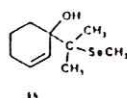
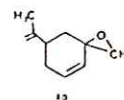
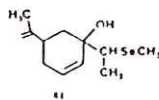
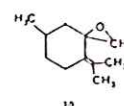
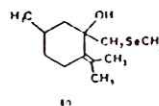


Schéma 36.

Enfin, il faut rappeler que notre méthode permet la synthèse des époxydes à partir des dérivés carbonyles encombrés ou énolisables (5, 19) [ce qui n'est pas le cas des ylures au soufre (schéma 37)] avec des rendements globaux de 80 %. Qui plus est, les α -sélénocétallithiums, même ceux portant deux groupements alkyles sur le site carbanionique conduisent aux époxydes α,β -éthyléniques par réaction avec les dérivés carbonyles α,β -éthyléniques (26) : ce n'est pas le cas des ylures au soufre qui engendrent dans ce cas spécifique des cyclopropanes (43) (schéma 37).

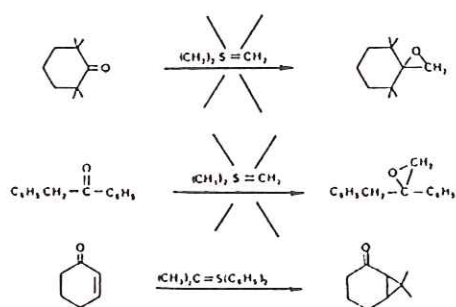


Schéma 37.

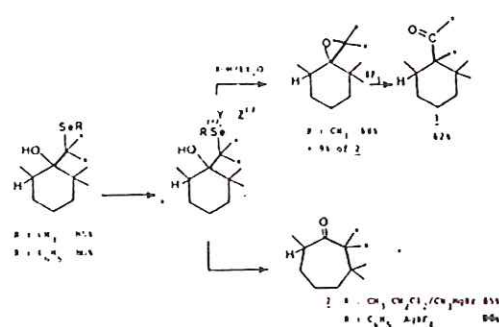


Schéma 39.

7) Synthèse de cétones à partir de β -hydroxysélénures

Tout récemment, nous avons pu montrer que les β -hydroxysélénures étaient susceptibles de générer des dérivés carbonylés (19) par complexation de l'atome de sélénium. La réaction est particulièrement efficace sur les sels de sélénonium encombrés, le chlorure de méthylène étant le solvant de choix. Nous avons aussi observé que (19) dans le cas de certains β -hydroxyphénylsélénures, le tétrafluoroborate d'argent dans le chloroforme effectue la même réaction (schéma 38).

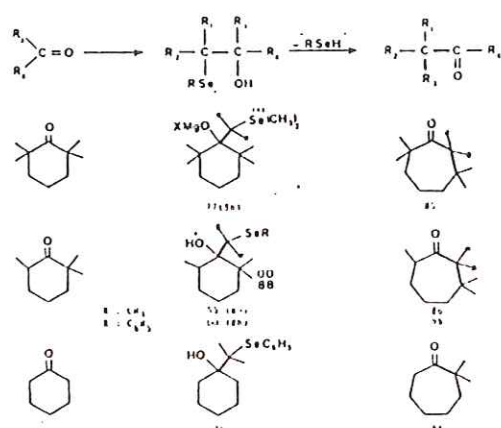


Schéma 38* ab

Cette réaction représente formellement l'insertion d'une cétone dans une autre cétone. D'autre part, le traitement de l'époxyde (obtenu par réaction du même sel de sélénium avec une solution aqueuse de potasse) avec une quantité catalytique d'étherate de BF_3 engendre un autre type de dérivé carbonylé (schéma 39).

8) Synthèse des oxétannes, des alcools homoallyliques et des tétrahydrofurannes à partir des γ - et δ -hydroxysélénures

L'accès facile aux γ - et δ -hydroxysélénures nous a incités à appliquer la méthodologie que nous avons utilisée précédemment pour la synthèse d'époxydes à la synthèse de leurs homologues supérieurs à savoir les oxétannes et les tétrahydrofurannes (schéma 40).

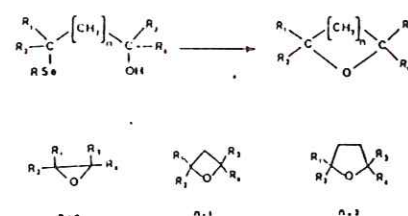


Schéma 40.

Les sels de sélénium γ - et δ -hydroxylés sont aisément obtenus à partir des sélénures correspondants par la réaction déjà utilisée pour leurs analogues β -hydroxylés. Le traitement des dérivés γ -hydroxylés par les bases (KOH ou t -BuOK) ne conduit néanmoins pas à l'oxétanne attendu mais à la formation régiosélective d'un alcool homoallylique résultant d'une β -élimination (20) dont la régiosélectivité peut être expliquée par un état de transition cyclique (schéma 41).

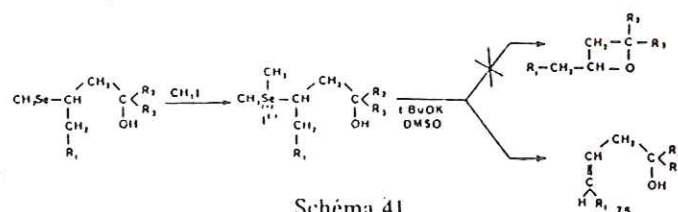


Schéma 41.

Nous avons utilisé cette réaction pour la synthèse connective de quelques alcools homoallyliques (schéma 42a) et en particulier pour la synthèse de l'ipsénol (schéma 42b) phéromone d'agrégation de l'ipse Burke.

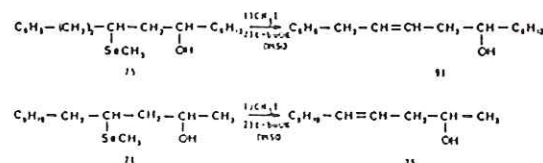


Schéma 42a.

* a) Les rendements de la première colonne réfèrent à la synthèse du β -hydroxysélénure respectivement dans le THF et le diéthyléther ().

* b) Les rendements de la deuxième colonne réfèrent respectivement à la décomposition du sel de sélénium ou à l'action de AgBF_4 sur le sélénure ().

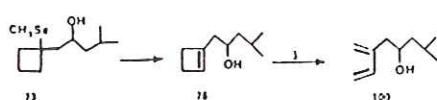


Schéma 42b.

D'autres bases ont été testées pour favoriser une réaction de substitution. Mais dans ces conditions la substitution a lieu sur le groupement méthyle engendrant les α -méthoxy-séléniures avec des rendements modestes.

Nous avons contourné la difficulté en préparant les γ -halogénoséléniures (21) à partir des γ -hydroxyséléniures par les méthodes que nous avons précédemment décrites (schéma 43).

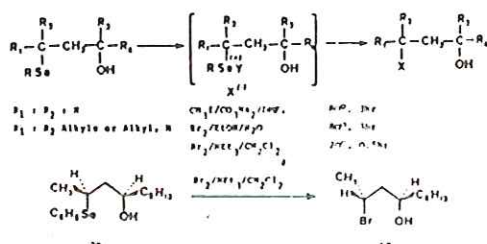


Schéma 43.

Les γ -hydroxyhalogénures possédant l'atome d'halogène sur le carbone primaire sont cyclisés (21) avec d'excellents rendements par le t-butyrate de potassium dans le DMSO (schéma 44).

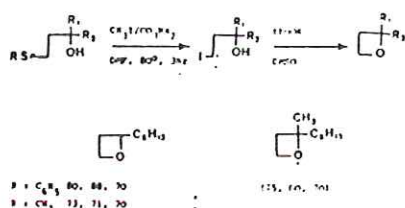


Schéma 44*.

Ceux possédant un groupement méthyle sur le carbone portant l'halogène ne conduisent aux oxétanes que lorsqu'ils sont traités par un réactif de Grignard et chauffés en présence d'HMPT (21) selon la méthode précédemment décrite par Leroux (44) (schéma 45).

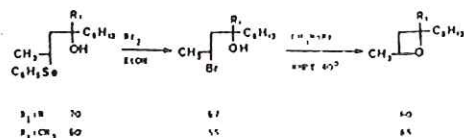


Schéma 45.

Les homologues supérieurs possédant un groupement éthyle ou alkyle sur le carbone portant l'halogène produisent majoritairement les alcools homoallyliques (21) et aucune des différentes méthodes que nous avons testées (milieu acide ou basique) n'a donné à ce jour de résultats satisfaisants (schéma 46).

* Les chiffres réfèrent respectivement aux rendements en γ -hydroxyséléniures, en γ -iodohydrines et en oxétanes.

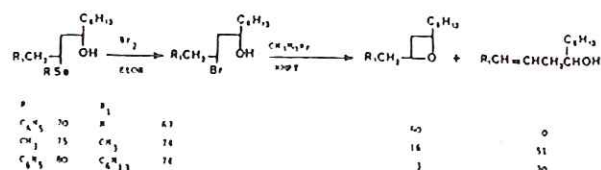


Schéma 46.

9) Synthèse de tétrahydrofurannes à partir des δ -hydroxyséléniures

Finalement, les tétrahydrofurannes sont (21) directement obtenus par traitement des δ -hydroxyséléniures par le brome dans l'éthanol ou par le brome dans le chlorure de méthylène et en présence de triéthylamine (schéma 47).

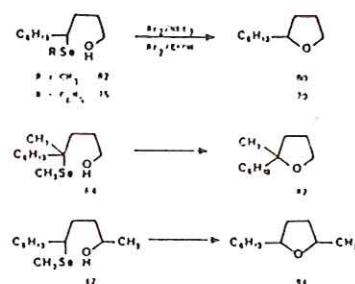


Schéma 47.

La suite de réactions présentées au schéma 48 permet la synthèse de tétrahydrofurannes à partir de cétones par *insertion formelle* et sélective d'une entité alkylidénique. Cette entité est générée à partir de l' α -sélénoalkyllithium lui-même aisément préparé à partir d'un dérivé carbonyle.

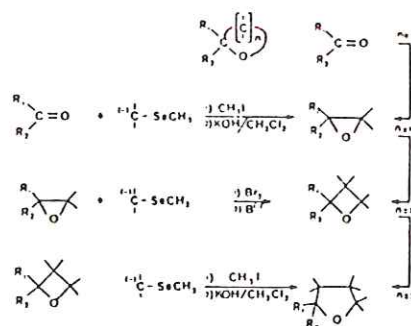


Schéma 48.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) A. KRIEF, *Synthetic methods using α -heterosubstituted organometallics*, Report 94, Tetrahedron, 1980, 36, 2531.
- (2) a) D. STRACH et N. PILIHIS, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1969, 8, 450; *Chem. Ber.*, 1972, 103, 511.
b) W. DUMONT, M. SEVRIN et A. KRIEF, *Angew. chem. Int. Ed.*, 1977, 16, 541.
c) T. H. KAUFFMANN, H. AHLERS, H. J. THILARD et A. WOLTERMAN, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1977, 16, 710.

- d) M. SEVRIN, J. N. DENIS et A. KRIEF, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1978, 17, 526.
- e) C. RAUCHER et G. A. KOOLPE, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4252.
- (3) H. GILMAN, F. J. WEBB et L. BEBB, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1939, 61, 1110.
- (4) a) W. DUMONT, P. BAYET et A. KRIEF, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1974, 13, 804.
- b) D. SEIBACH et A. K. BICK, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1974, 13, 806.
- (5) D. VAN ENDE, W. DUMONT et A. KRIEF, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1975, 14, 700.
- (6) Voir par exemple : S. HALAZY et A. KRIEF, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1979, p. 1136.
- (7) W. DUMONT et A. KRIEF, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1977, 16, 540.
- (8) A. CRAVADOR, A. KRIEF et L. HEVESI, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1980, p. 451.
- (9) A. CRAVADOR et A. KRIEF, *C.R. Acad. Sci., Paris, série C*, 1979, 289, 267.
- (10) H. REINOLD : Houben Weyl. Methoden der Organische Chemie. Vol. IV, Thieme Verlag, Stuttgart 1955.
- (11) W. H. H. GUNTHER, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 1202.
- (12) D. L. J. CLIVE et S. MINCHIN, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1978, p. 356; *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 4279.
- (13) D. VAN ENDE, A. CRAVADOR et A. KRIEF, *J. Organometal. Chem.*, 1979, p. 177.
- (14) S. RAUCHER et G. A. KOOLPE, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 3794.
- (15) M. SEVRIN, D. VAN ENDE et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1976, p. 2643.
- (16) A. ANCIAUX, A. EMAN, W. DUMONT, D. VAN ENDE et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1975, p. 1613 et p. 1617.
- (17) D. SEIBACH, N. MEYER et A. K. BICK, *Liebigs Ann. Chem.*, 1977, p. 846.
- (18) W. DUMONT et A. KRIEF, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1976, 15, 161.
- (19) D. LABAR et A. KRIEF, résultats non publiés.
- (20) M. SEVRIN et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1978, p. 187.
- (21) M. SEVRIN et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1980, p. 585.
- (22) M. SEVRIN et A. KRIEF, résultats non publiés.
- (23) S. HALAZY, J. LUCCHETTI et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1978, p. 3971.
- (24) S. HALAZY et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1979, p. 4233.
- (25) S. HALAZY et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1980 p. 1997.
- (26) D. VAN ENDE et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1976, p. 457.
- (27) J. LUCCHETTI, J. RÉMION et A. KRIEF, *C.R. Acad. Sc. Paris, Série C*, 1979, 288, 553.
- (28) D. L. J. CLIVE, G. T. CHITTATTU, V. FARINA, W. A. KIEL, S. M. MENCHEN, C. G. RUSSELL, A. SINGH, C. K. WONG et N. J. CURTIS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, 102, 4438.
- (29) a) M. SEVRIN, W. DUMONT, L. HEVESI et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1976, p. 2647.
- b) L. HEVESI, M. SEVRIN et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1976, p. 2651.
- (30) M. SEVRIN et A. KRIEF, résultats non publiés.
- (31) M. SEVRIN et A. KRIEF, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1980, p. 656.
- (32) a) K. B. SHARPLESS, K. M. GORIXON, R. F. LAUER, D. W. PATRICK, S. P. SINGER et M. W. YOUNG, *Chemica Scripta*, 1975, 8A, 9.
- b) H. J. REICH, *Acc. Chem. Res.*, 1979, p. 22.
- c) D. L. J. CLIVE, *Tetrahedron Report*, 50, *Tetrahedron*, 1978, 34, 1049.
- (33) J. N. DENIS, W. DUMONT et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1976, p. 453.
- (34) S. HALAZY et A. KRIEF, résultats non publiés.
- (35) a) D. LABAR, L. HEVESI, W. DUMONT et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1978, p. 1141.
- b) D. LABAR, W. DUMONT, L. HEVESI et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1978, p. 1145.
- (36) J. RÉMION, W. DUMONT et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1976, p. 1385.
- (37) J. RÉMION et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1976, p. 3743.
- (38) A. M. LÉONARD-COPPENS et A. KRIEF, *Tet. Letters*, 1976, p. 3743.
- (39) H. J. REICH et F. CHOW, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1975, p. 790.
- (40) W. DUMONT et A. KRIEF, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1975, 14, 350.
- (41) S. HALAZY et A. KRIEF, résultats non publiés.
- (42) K. B. SHARPLESS et R. F. LAUER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 7154.
- (43) E. J. COREY et M. JAUTELAT, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1967, 89, 3912.
- (44) J. C. COMBRET, M. LARCHEVEQUE et Y. LEROUX, *Bull. Soc. Chim. France*, 1971, p. 3501.

