

Le chrome en synthèse organique

De la méthodologie à la synthèse totale de produits naturels

Rachid Baati, John R. Falck, Charles Mioskowski

Les auteurs dédient cet article à la mémoire du Dr. Charles Mioskowski qui a considérablement contribué au développement des organométalliques de chrome(III), en plus de ses innombrables recherches dans d'autres domaines.

Résumé

Les organométalliques de chrome(III) ont connu un développement sans précédent depuis leur découverte en 1957. Initialement préparés en milieu exclusivement aqueux, ces outils puissants ont ensuite été synthétisés en milieu organique et développés pour la formation de liaisons carbone-carbone. Du fait de leurs propriétés intrinsèques remarquables, ces réactifs ont été avantageusement utilisés dans un nombre considérable de synthèses totales de molécules naturelles telles que la palitoxine, la brevetoxine et la brefeldine. Cette chimie a connu ses heures de gloire, avec la mise au point des réactions de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) et des réactions de Takai, avec le développement de systèmes catalytiques en chrome(II) et avec l'optimisation des réactions de NHK, en versions asymétrique et catalytique en sels de chrome. Ces divers outils sont d'ailleurs amplement utilisés en chimie aujourd'hui. Depuis une dizaine d'années, la préparation d'organochromiques à partir de *gem* 1,1,1-trichloroalcanes et de CrCl_2 s'est révélée très riche sur le plan fondamental et synthétique. De nouveaux intermédiaires réactionnels ont été découverts tels les vinylidènes carbénoïdes de chrome(III), les carbènes halogénés de type Fischer et les carbynes de chrome. L'émergence des vinylidènes carbénoïdes a été appliquée avec succès au développement de nouvelles méthodologies pour la synthèse stéréosélective d'alcènes halogénés et pour la synthèse totale d'un produit naturel : l'hatéramulide. Cette remarquable transformation a été récemment baptisée par la communauté des chimistes : la réaction de Falck-Mioskowski. Son avènement et l'arrivée des carbynes de chrome(III) ouvrent de nouvelles perspectives dans le développement de transformations originales.

Mots-clés

Synthèse organique, produit naturel, chrome, chlorure chromeux, organochromique, carbénoïde, carbène, carbyne.

Abstract

Chromium in organic synthesis. From methodology to natural products total synthesis

Since their discovery in 1957, organochromium reagents have been the area of constant developments and innovations. Initially prepared in aqueous phase, the synthesis of these unrivaled synthetic tools has been optimized in organic solvents for the construction of carbon-carbon bonds. Due to their unique combination of chemical features, these reagents have become indispensable tools for advanced organic synthesis, as witnessed, by a rapidly growing number of impressive applications in total synthesis of natural products such as palitoxine, brevetoxine and brefeldine. Of particular interest the Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) and the Takai reactions are part of the most popular tools in organic synthesis. In this regard a great number of milestones and achievements have been made, such as the development of reactions using a catalytic amount of chromium and the discovery of asymmetric ligands for the preparation of chiral molecules. The last ten years have witnessed an enormous growth in terms of new reagents and reaction development. Most importantly, several chromium intermediates have emerged: chromium vinyliden carbenoids, carbenes and carbynes have been successfully generated and used for the stereoselective synthesis of halogenated olefins. Recently, the synthetic utility of these reactions have been elegantly demonstrated for the synthesis of halogenated olefins and for the total synthesis of the natural hateramulide. Accordingly, the use of chromium vinylidene carbenoids in organic synthesis has been recognized, by the chemical community, as the Falck-Mioskowski reaction. The rapid and exciting expansion of the area of organochromium reagents will no doubt spawn novel transformations and methodologies to complement the synthetic chemist's arsenal of selective reactions.

Keywords

Organic synthesis, natural product, chromium, chromous chloride, organochromium, carbenoid, carben, carbene.

Les composés organométalliques ont contribué de façon considérable au développement de la synthèse organique au cours du siècle dernier. Le professeur Ei-Chi Negishi, de l'Université de Purdue (États-Unis), écrivait ainsi à juste titre dans la préface de son ouvrage intitulé *Organometallic in Organic Synthesis* : « Today it is not only unwise but rather difficult to accomplish an efficient and selective multistep synthesis without using organometallics ». Cette incroyable

expansion des composés organométalliques en synthèse organique est intimement liée au fait qu'ils présentent une très large gamme de réactivité doublée d'une grande spécificité, les rendant très complémentaires les uns des autres. Ainsi, qu'ils soient employés en quantité stœchiométrique ou catalytique, leur recours est devenu incontournable dans l'arsenal des outils dont disposent les chimistes organiciens, qu'ils appartiennent au monde industriel ou académique. Ces

réactifs se distinguent en combinant à la fois les aspects pratiques et théoriques de la chimie organique et de la chimie inorganique. Ils interviennent dans un très grand nombre de transformations chimiques, dont l'une des plus importantes de la chimie organique est la formation de liaisons carbone-carbone. Le chrome, en particulier, est l'un des métaux de transition les plus utilisés en synthèse organique. La plus ancienne publication faisant état de son emploi date de 1909. Elle rapporte les travaux du chimiste français Marcelin Berthelot qui décrit l'utilisation du sulfate chromeux CrSO_4 pour la réduction de l'acétylène en éthylène, en milieu aqueux ammoniacal. Les organométalliques de chrome(III) ou organochromiques, composés possédant une liaison simple carbone-chrome, suscitent depuis leur découverte en 1957 un intérêt sans cesse croissant du fait de leur réactivité intrinsèque particulière [1]. Cette famille d'organométalliques, essentiellement préparés par réduction d'halogénures organiques avec du chlorure chromeux CrCl_2 , s'est en effet avérée d'une très grande richesse, tant sur le plan fondamental, du fait de l'occurrence de nombreux intermédiaires de natures différentes (figure 1), que sur le plan synthétique. Comme cela sera illustré tout au long de cet article, les organométalliques de chrome(III), ainsi que les transformations faisant intervenir les sels de chrome(II), se distinguent notablement des autres organométalliques usuels par leurs caractéristiques uniques. Parmi ces propriétés intrinsèques, citons entre autres : le large spectre de substrats pouvant être réduits par CrCl_2 dans des conditions opératoires douces, la stabilité remarquable des organométalliques de chrome(III) préparés à température ambiante, la chimiosélectivité* prononcée des organochromiques pour les aldéhydes comme électrophiles de choix, une grande compatibilité chimique vis-à-vis d'autres groupements fonctionnels électrophiles, la très faible basicité des organochromiques, l'excellente stéréosélectivité des réactions et les conditions opératoires simples et pratiques de mise en œuvre de ces transformations [1].

L'objectif de cet article est de présenter de façon succincte l'évolution de l'usage des organométalliques de chrome(III) depuis leur découverte en 1957 jusqu'à nos jours, tout en soulignant les avancées les plus marquantes réalisées dans le domaine. Un demi-siècle de développements constants et de découvertes, réalisés pour la plupart au cours des trente dernières années. Le domaine des organochromiques a ainsi vu naître au cours de la décennie écoulée : de nouveaux intermédiaires réactionnels tels que les vinylidènes carbénoïdes de chrome(III), de nouveaux carbènes de Cr(III) de type Fischer, ou encore de nouveaux carbynes de chrome(III) (figure 1), permettant de réaliser des réactions hautement sélectives et stéréospécifiques. Durant cette même période, l'utilisation du chlorure chromeux en chimie organique a démontré sa pertinence dans un nombre important et varié de nouvelles transformations. Le champ d'application de CrCl_2 a par exemple été élargi à la chimie des groupements protecteurs d'alcools, à la chimie hétérocyclique, aux réactions tandems, aux réactions multi-composants et aux réarrangements moléculaires. Aujourd'hui, c'est un domaine de recherche en développement constant qui a atteint sa maturité et une certaine forme de notoriété. Cet article suivra une description chronologique des avancées les plus importantes survenues dans le domaine, tout en incluant les contributions récentes du Laboratoire de synthèse bio-organique de Strasbourg qu'a dirigé Charles Mioskowski. Celles-ci seront illustrées systématiquement par des exemples d'utilisations et d'applications concrètes, notamment en synthèse totale de

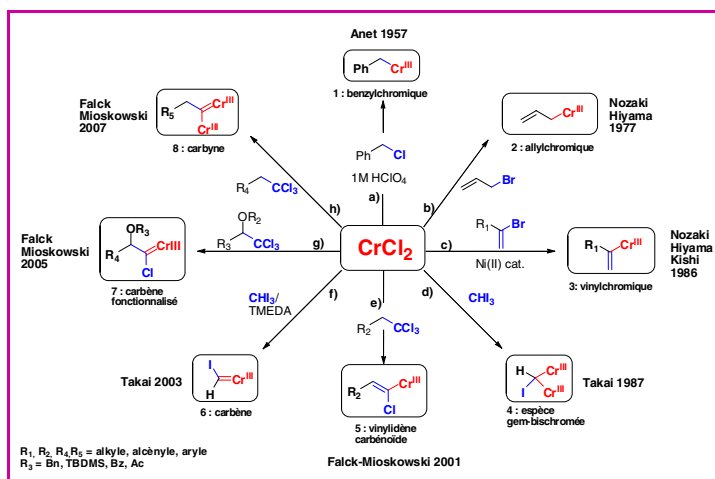


Figure 1 - Réactifs et principaux intermédiaires utilisés dans la chimie du chrome.

produits naturels. Louis Pasteur disait : « *on ne peut séparer l'arbre de son fruit* ». Il décrivait ainsi le lien inaliénable entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée. C'est ce lien qui continue à unir aujourd'hui le développement de nouvelles méthodologies en chimie organique et leurs applications « directes » en synthèse totale de substances naturelles.

Découverte et développement des organométalliques de chrome(III)

Historiquement, F.A. Anet, chimiste à l'Université d'Ottawa, est le premier à avoir rapporté en 1957 la préparation d'un organométallique de chrome(III), obtenu par réduction du chlorure de benzyle par le perchlorate chromeux ($\text{Cr}(\text{ClO}_4)_2$) (figure 1a) [2]. Il est important de noter que le benzyle chromique **1**, qui possède une liaison simple C-Cr(III), est préparé dans de l'acide perchlorique aqueux, démontrant l'exceptionnelle stabilité de ces organométalliques (temps de demi-vie, $t_{1/2} = 1,5$ jour, à température ambiante dans l'eau), alors que la majeure partie des organométalliques se décomposent en milieu aqueux. Cette particularité remarquable est essentiellement liée à la très faible basicité des organochromiques comparée à celle des autres organométalliques. Cette propriété est une conséquence directe de la nature covalente de la liaison σ entre l'atome de carbone et l'atome de chrome(III).

Ces travaux pionniers dans le domaine des organochromiques marquent le début de nombreuses avancées, notamment sur le plan fondamental. Ainsi, se basant sur des études cinétiques et spectroscopiques, J.K. Kochi démontre dès 1964 que le mécanisme de réduction d'une liaison C-X (X = Cl ou Br) par le Cr(II) s'effectue *via* deux transferts successifs d'un électron. Deux équivalents de chrome(II) sont donc nécessaires pour réduire une liaison C-X [3]. Par ailleurs, la grande solubilité des sels de chrome(II) en milieu aqueux a permis de développer un ensemble de transformations variées très utiles en synthèse organique. Du fait de leurs propriétés réductrices ($E^\circ \text{Cr(III)/Cr(II)} = -0,407 \text{ V}$), ces réactifs ont ainsi été abondamment utilisés pour réduire une grande variété de composés en milieu aqueux (tableau I) [4].

Ces transformations de groupes fonctionnels réalisées en milieu aqueux illustrent la remarquable chimiosélectivité

Tableau I - Réduction de divers composés organiques par les sels de chrome(II) en milieu aqueux.

Les halogénures d'alkyle et d'allyle, les dérivés carbonylés α -chlorés, ainsi que les alcènes conjugués sont réduits efficacement en l'alcane correspondant. Les alcynes substitués sont pour leur part réduits de façon stéréospécifique en alcènes de stéréochimie *trans*. Par ailleurs, CrCl_2 permet également de réduire la fonction oxime en une amine primaire, les chloro-imines en aldéhyde et les bromhydrines en alcool. D.H.R. Barton, E.J. Corey et W. Cole ont mis à profit les sels de chrome(II) dans la synthèse de stéroïdes.

Substrat	Conditions de réduction	Produit
	$\text{CrSO}_4, \text{H}_2\text{O}$	
	$\text{CrSO}_4, \text{H}_2\text{O}$	
	$\text{CrCl}_2, \text{NaOH aq.}$	
	$\text{CrCl}_2, \text{H}_2\text{O, DMF}$	
	$\text{CrCl}_2, \text{H}_2\text{O, DMF}$	
	CrCl_3, Zn acétone, H_2O	
	$\text{CrCl}_2, \text{H}_2\text{O, DMF}$	
	$\text{Cr}(\text{OAc})_2, \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}, \text{H}_2\text{O}$	

et la tolérance des sels de chrome(II) et (III) à l'égard des alcools, cétones, lactones et acides carboxyliques. Toutefois, jusqu'au milieu des années 1970, l'insolubilité des sels de chrome(II) dans des solvants purement organiques a limité de façon considérable leur utilisation en synthèse

organique et notamment pour former des liaisons carbone-carbone. Ce n'est que vingt ans après leur découverte que les organochromiques ont été utilisés avec succès pour la formation des liaisons C-C en milieu polaire non aqueux (DMF) et dans des conditions douces. Cette découverte, rapportée par Nozaki et Hiyama en 1977, permet de préparer des dérivés allylchromiques **2** (figure 1b) qui, par addition sur des aldéhydes, conduisent à des alcools secondaires homoallyliques [5]. Ces travaux marquent le point de départ de l'essor considérable d'une « nouvelle chimie » dans le domaine des organométalliques de chrome(III). Moyennant quelques innovations, la méthodologie est rapidement étendue et de nouveaux réactifs comme les vinyl- (figure 1c, **3**), les aryl-, les alkyl-, les alkynyl- et les propargylchrome(III) sont préparés, puis utilisés avec succès pour former divers alcools secondaires fonctionnalisés.

Ces avancées majeures marquent l'avènement des réactions d'allylation et de vinylation d'aldéhydes, nommées réactions de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) [6]. Elles sont couramment utilisées comme étape clé dans la synthèse de produits naturels de structures complexes. Les figures 2 et 3 illustrent l'emploi des réactions de NHK en synthèse totale de molécules naturelles telles que la brevetoxine B, toxine isolée du plancton marin *Karenia brevis*, et la brefeldine A, molécule aux propriétés antibiotiques isolée de moisissures de *Penicillium decumbens* [7-8].

En 1987, Takai décrit l'utilisation de CrCl_2 pour la réduction de composés géminés 1,1,1-trihalogénés permettant de préparer, par réaction avec un aldéhyde, des alcènes fonctionnalisés avec une haute stéréosélectivité *trans* [9]. D'un point de vue mécanistique, de nouveaux intermédiaires chimiques sont proposés pour rendre compte des résultats observés, à savoir les composés géminés bis-chromés **4** (figure 1d). L'utilisation en chimie organique de ce puissant outil de synthèse est illustrée à la figure 4 à travers la synthèse totale de la rutamycine A, un

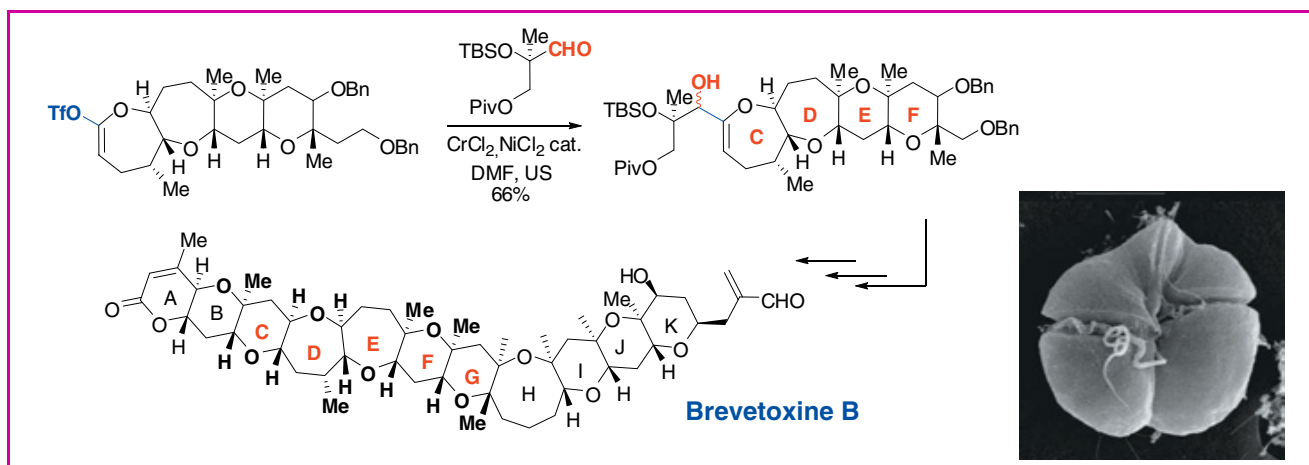


Figure 2 - Utilisation de la réaction de NHK dans la synthèse de la brevetoxine B, neurotoxine produite par la microalgue *Karenia brevis*.

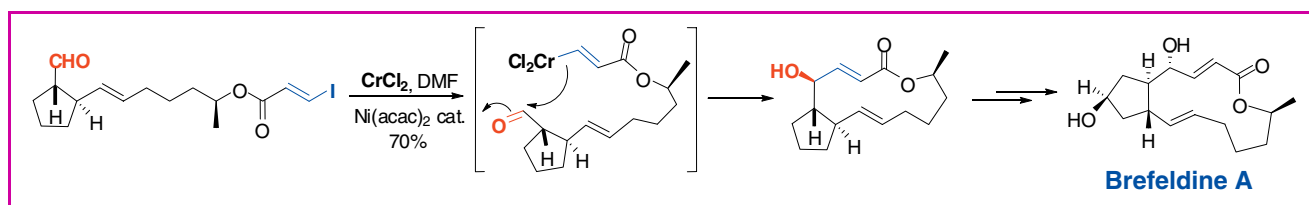


Figure 3 - Réaction de NHK intramoléculaire dans la synthèse totale de la brefeldine A.

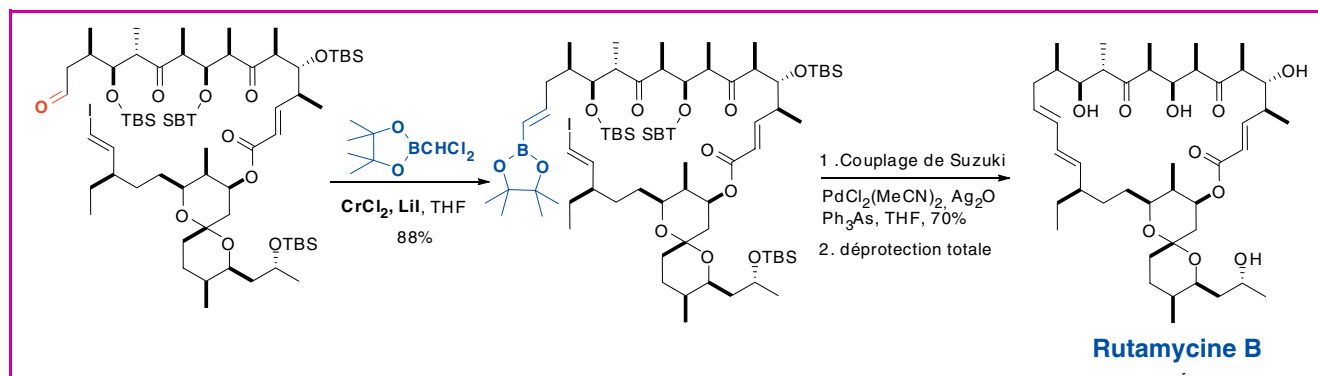


Figure 4 - La réaction d'oléfination de Takai-Utimoto, dans la synthèse totale de la rutamycine B.

antibiotique initialement extrait de la bactérie *Streptomyces griseus* [10].

Cet exemple témoigne une fois de plus de la compatibilité chimique exceptionnelle des organochromiques vis-à-vis d'un grand nombre de groupements fonctionnels ; en plus de leur compatibilité chimique avec les éthers d'alcools silylés et des esters α,β -insaturés, les cétones, les cétales et les spiro-cétales sont également bien tolérés.

Développement d'un système catalytique en sels de chrome(III)

L'utilisation de large excès de chlorure chromeux pour certaines réactions proscrit son développement à l'échelle industrielle. Comme il est nécessaire d'utiliser au moins deux équivalents de CrCl_2 pour réduire une liaison C-X, et compte tenu de la toxicité supposée des sels de chrome(III), le développement de méthodes utilisant une quantité catalytique de chrome(II) est devenu un axe de recherche important, mobilisant de nombreux chimistes. L'aboutissement de ce travail a été l'œuvre d'A. Fürstner, qui a publié en 1996 le premier système permettant de réaliser des réactions de NHK au moyen d'une quantité catalytique de sels de chrome(II) ou (III) [11]. Ce système ingénieux fait intervenir du manganèse(0) qui permet de réduire *in situ* le chrome(III) en chrome(II). Les réactions de NHK vont ensuite connaître deux développements majeurs : l'émergence de la première réaction énantiosélective et catalytique en chrome(II) [12], rapportée par P.G. Cozzi, et l'utilisation de cette réaction pour préparer des molécules polyhalogénées et notamment fluorées, rapportée par le groupe de C. Mioskowski [13].

Carbénoides, carbènes, carbynes de chrome(III) et nouvelles utilisations de CrCl_2

En 1999, le groupe de C. Mioskowski à Strasbourg et J.R. Falck à Dallas (États-Unis) publient conjointement la préparation d'alcools allyliques chlorés par réaction de 1,1,1-trichloroéthane avec un aldéhyde en présence de CrCl_2 . Le mécanisme décrit dans la publication originale permettait de rationaliser et de rendre compte de la nature du composé formé, sans pour autant identifier l'espèce organométallique réactive. Au Laboratoire de synthèse bio-organique à Strasbourg, l'étude intensive focalisée sur la réduction des 1,1,1-trichloroalcane gémés par CrCl_2 s'est avérée riche en découvertes, tant sur le plan fondamental que sur le plan des applications [14]. Une étude mécanistique minutieuse a ainsi

permis de mettre en évidence et de caractériser de nouveaux intermédiaires réactionnels : les vinylidènes carbénoides de chrome(III) **5** (figure 1e). Nous avons en effet démontré que la réduction des *gem*-1,1,1-trichloroalcane conduit de façon stéréospécifique à des vinylidènes carbénoides de chrome(III) **5** de stéréochimie *trans* parfaitement contrôlée et de surcroît dans des conditions opératoires extrêmement douces (figure 5) [15].

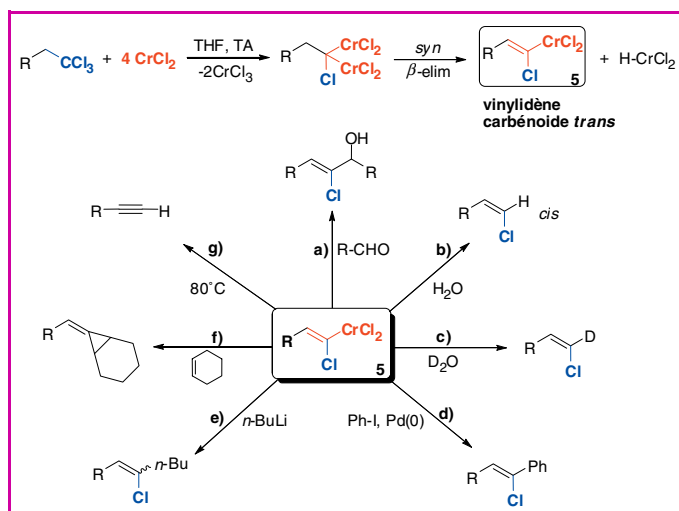


Figure 5 - Mécanisme de formation et réactivité des vinylidènes carbénoides de chrome(III).

Ces composés engendrés à température ambiante possèdent une réactivité dite « caméléonique ». Cette dénomination vient du fait qu'ils peuvent, en fonction des conditions opératoires, manifester indifféremment un caractère électrophile, nucléophile ou de type carbène. Ainsi, leur comportement nucléophile est vérifié par addition sur des aldéhydes, au travers de réactions de protonolyse et de deutériolyse, ou *via* leur engagement dans des réactions palladocatalysées (figure 5a, b, c et d). L'alkylation de ces mêmes espèces par des organolithiens comme le *n*-butyllithium a permis de mettre en évidence leur caractère électrophile (figure 5e). La réactivité de type carbène a pour sa part été démontrée *via* la cyclopropanation d'alcène et au travers du réarrangement de Frisch-Buttenberg-Wiechel qui conduit à un alcène vrai (figure 5f et g). Les vinylidènes carbénoides ont été ensuite utilisés et valorisés par diverses équipes pour la synthèse stéréospécifique de (*Z*)-1-chlorooléfines et d'alcools allyliques chlorés de stéréochimie *trans* [16]. S.L. Fuchs a par exemple

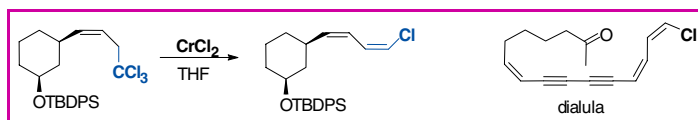


Figure 6 - Synthèse stéréospécifique de (Z,Z)-1-chloro-1,3-diènes.

employé cette transformation dans le cadre de la synthèse stéréospécifique de (Z,Z)-1-chloro-1,3-diènes que l'on trouve dans des molécules naturelles tel le dialula (figure 6) [17].

L'utilité synthétique des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) a également été exploitée récemment et de manière très élégante par J.M. Borhan, au travers d'une réaction de macrolactonisation intégrée à la synthèse totale de l'hateramulide NA, initialement isolé d'une éponge marine de la famille *Ircinia* (figure 7) [18]. Ce dernier exemple souligne la remarquable stéréosélectivité et diastéréosélectivité de la réaction effectuée à température ambiante. Il démontre également l'exceptionnelle stabilité fonctionnelle et stéréochimique du carbénoïde de chrome(III) **2-trans**.

Le début des années 2000 a été une période faste pour la chimie du chrome. De nouvelles améliorations, doublées de nombreuses applications voient le jour, notamment dans le domaine de la chimie des groupements protecteurs d'alcools [19], et dans le développement de réactifs originaux hautement fonctionnalisés comme les C-glycosylchromiques, rapportés par J. Augé et K. Micskei [20]. Apparaissent également de nouveaux carbènes de type Fischer **6** (figure 1f) permettant de réaliser des réactions de cyclopropanation [21]. Outre la possibilité de créer des liaisons carbone-carbone de façon hautement sélective, la réduction de composés géminés 1,1,1-trihalogénés par le chlorure chromique a permis de mettre en évidence, pour la première fois, des réarrangements moléculaires stéréospécifiques non usuels, conduisant à des produits dont l'accès par d'autres méthodes n'est pas aisé [22]. Nous avons en effet démontré que la réduction d'esters et d'éthers de 1,1,1-trichlorométhylecarbinol par CrCl_2 conduit stéréosélectivement à des esters d'énols halogénés **2** et des éthers d'énol halogénés **1** de configuration *cis*, via des réactions de migration suprafaciale faisant intervenir des carbènes de chrome(III) chlorés **7** de type Fischer (figure 1g et figure 8).

Plus récemment, C. Mioskowski et J.R. Falck ont démontré que la réduction des 1,1,1-trichloroalcanes par CrCl_2 en présence de Lil ou en milieu liquide ionique permet d'engendrer de nouveaux intermédiaires réactionnels : les carbynes de chrome(III) **8** (figures 1h et 10) [23].

Leur récente découverte laisse augurer un avenir prometteur à ces nouveaux intermédiaires de chrome(III) dans le domaine de la synthèse, puisque l'exploitation de leur potentiel et le développement de nouvelles transformations commence à peine ! L'exploration de la réactivité de ces espèces peu courantes en synthèse organique est d'ailleurs en cours dans notre laboratoire.

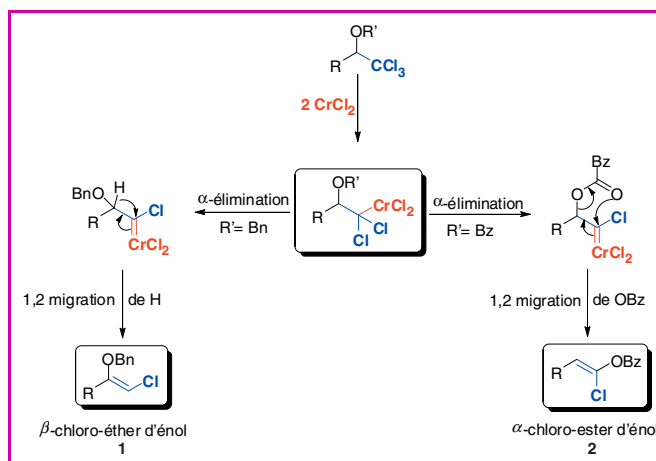


Figure 8 - Réarrangement intramoléculaire de 1,1,1-trichlorométhylecarbinol.

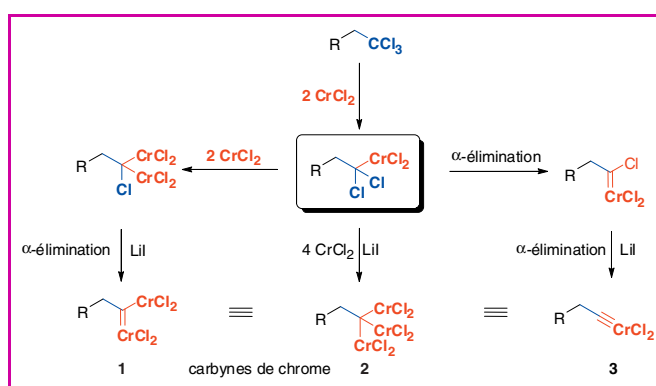


Figure 10 - Préparation des carbynes de chrome(III) par réduction de 1,1,1-trichloroalcanes géminés.

Conclusion et perspectives

L'analyse des avancées réalisées ces trente dernières années en synthèse organique dans le domaine des organométalliques de chrome(III) et du chlorure chromique montre à quel point leur spectre de réactivité est large et combien leurs caractéristiques particulières sont inégalées. Les organochromiques se révèlent ainsi d'une excellente stabilité thermique et stéréochimique, et d'une très bonne compatibilité chimique avec un grand nombre de fonctions. Les réactions mises au point (NHK, Takai-Utimoto, Falck-Mioskowski) ont trouvé des applications dans un nombre important de synthèses totales de produits naturels. La complexité des espèces intermédiaires n'a cessé de croître au fur et à mesure des développements successifs, et de nouveaux carbénoïdes, carbènes et carbynes ont été

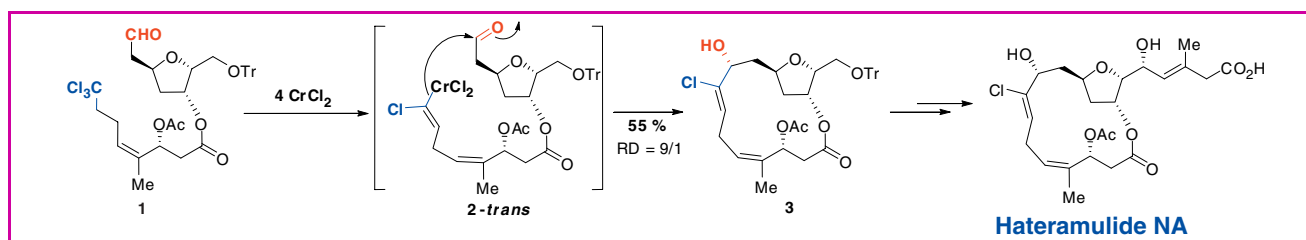


Figure 7 - Utilisation de la réaction de Falck-Mioskowski en synthèse totale de produits naturels.

découverts. Les perspectives sont nombreuses, notamment dans l'élaboration de nouveaux systèmes catalytiques en chrome(II) fonctionnant en milieu aqueux. Ce serait un retour aux sources pour la chimie du chrome puisqu'elle avait démarré dans l'eau en 1957. Pouvoir réaliser des liaisons carbone-carbone dans l'eau, au moyen de systèmes catalytiques en chrome(II), constitue l'un des défis majeurs de cette chimie des organochromiques, ô combien fascinante et exaltante.

Remerciements

Que soit infiniment remercié le Dr. Charles Mioskowski pour m'avoir donné la chance et le privilège d'aborder, de travailler et de développer les organométalliques de chrome(III) un certain jour de l'année 1998. Il y a dix ans déjà ! Je tiens également à exprimer toute ma gratitude au Pr. J.R. Falck et au Dr. D.K. Barma pour la fructueuse collaboration que nous avons. Je désire également manifester toute ma reconnaissance au Laboratoire Pierre Fabre ainsi qu'au CNRS pour le financement de ma bourse de docteur-ingénieur (BDI). C'est en effet dans le cadre de ma thèse que nous avons démarré ce projet en parallèle d'autres investigations. Je remercie également tous les collaborateurs et étudiants ayant participé au développement de cette fascinante chimie au Laboratoire de synthèse bio-organique : Dr. Thierry Schlama, Anne Briot, Corinne Baehr, Célia Billaud, Steve Tisserand, Romain Béjot, Dr. Sanjeeva Rao Kodepelly, Julien Freudenreich et Dr. Kashinath Dhurke. Je ne saurais terminer mon propos sans adresser mes plus vifs et chaleureux remerciements à Alain Valleix, du CEA de Saclay, pour son expertise en chimie analytique. Enfin, je remercie vivement le Dr. Laurent Schaeffer de la société Prestwick Chemical et le professeur Patrick Pale de l'Université Louis Pasteur qui ont offert un peu de leur temps à la relecture de cet article.

Note et références

* *Chimiosélectivité* : une réaction est chimiosélective quand au cours de celle-ci, le réactif employé produit, entre plusieurs transformations possibles, uniquement l'une d'entre elles.

- [1] a) Fürstner A., Carbon-carbon bond formations involving organochromium(III) reagents, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, p. 991 ; b) Baati R., Chromium chloride, *Synlett*, **2001**, *5*, p. 722.
- [2] Anet F.A., Leblanc E., A novel organo-chromium compound, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, p. 2649.
- [3] Kochi J.K., Davis D.D., Reduction of organic halides by chromium(II). Mechanism of the formation of benzylchromium ion, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, p. 5264.
- [4] a) Hanson J.R., Application of chromium salts in preparative organic chemistry, *Synthesis*, **1974**, p. 1 ; b) Ho T.-L., Reduction of organic compounds with low-valent species of group IVB, VB, and VIB metals, *Synthesis*, **1979**, p. 1.
- [5] Okude Y., Hirano S., Hiyama T., Nozaki H., Grignard-type carbonyl addition of allyl halides by means of chromous salt. A chemospecific synthesis of homoallyl alcohols, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, p. 3179.
- [6] a) Jin H., Uenishi, J.-I., Christ W.J., Kishi Y., Catalytic effect of nickel(II) chloride and palladium(II) acetate on chromium(II)-mediated coupling reaction of iodo olefins with aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, p. 5644.
- [7] Nicolaou K.C., Theodorakis E.A., Rutjes F.P.J.T., Tiebes J., Sato M., Untersteller E., Xiao X.-Y., Total synthesis of brevetoxin B. CDEFG framework, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 1171.
- [8] Schreiber S.L., Meyers H.V., Synthetic studies in the brefeldin series: asymmetric enamine-enal cycloaddition and intramolecular nozaki reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, p. 5198.
- [9] Okazoe T., Takai K., Utimoto K., Simple and selective method for RCHO \rightarrow (E)-RCH=CHX conversion by means of a CHX₃-CrCl₂ system., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, p. 951.
- [10] White J.D., Hanselman R., Jackson R.W., Warren J.P., Ohba Y., Tiller T., Wang S., Total synthesis of rutamycin B, a macrolide antibiotic from *Streptomyces aureofaciens*, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 5217.
- [11] Fürstner A., Shi N., A multicomponent redox system accounts for the first Nozaki-Hiyama-Kishi reactions catalytic in chromium, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, p. 2533.

- [12] Bandini M., Cozzi P.G., Melchiorre P., Umani-Ronchi A., The first catalytic enantioselective Nozaki-Hiyama Reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 3357.
- [13] Baati R., Gouverneur V., Mioskowski C., Nozaki-Hiyama reactions on halogenated allylchromium reagents, a new entry for the preparation of quaternary halogenated carbons, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, p. 1235.
- [14] Baati R., Étude de la réactivité de vinylidènes carbénoïdes de chrome et mise au point de nouveaux procédés, Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg, **2000**.
- [15] Baati R., Barma D.K., Falck J.R., Mioskowski C., Chromium vinylidene carbenoids: generation, characterization, reactivity. First evidence for an internal proton return phenomenon with vinylidene carbenoids, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 9196.
- [16] Barma D.K., Baati R., Valleix A., Mioskowski C., Falck J.R., Chromium vinylidene carbenoids: stereospecific synthesis of (Z)-2-chloroalk-2-en-1-ols, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 4237.
- [17] Karatholuvhu M.S., Fuchs P.L., 3,3,3-Trichloropropyl-1-triphenylphosphorane: a reagent for the synthesis of (Z)-1,3-enynes, (Z,Z)-1-chloro-1,3-dienes, and 1,3-diyne, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 14314.
- [18] Schomaker J.M., Borhan B., Total synthesis of hateramulides NA and NC via a chromium-mediated macrolactonization, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 12228.
- [19] a) Falck J.R., Barma D.K., Baati R., Mioskowski C., Differential cleavage of arylmethyl ethers: reactivity of 2,6-dimethoxybenzyl ethers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 1281 ; b) Baati R., Valleix A., Mioskowski C., Falck J.R., Barma D.K., A convenient synthesis of 2-tetrahydrofuranlyl ethers, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, p. 485.
- [20] Augé J., Gil R., Kalsey S., Conjugate additions of allylchromium reagents mediated by chromium(III) chloride/manganese, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, p. 67 ; b) Juhász Z., Micskei K., Gál E., Somsák L., Chromium(II)-complex mediated formation of C-glycosides from glycosyl halides under aqueous biphasic conditions, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, p. 7351.
- [21] Takai K., Toshikawa S., Inoue A., Kokumai R., Stereoselective iodocyclopropanation of terminal alkenes with iodoform, chromium(II), and *N,N,N',N'*-tetraethylethylenediamine, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, p. 12990.
- [22] a) Bejot R., Tisserand, S., Reddy L.M., Barma D.K., Baati R., Falck J.R., Mioskowski C., Stereoselective transformations of trichloromethylcarbinols induced by chromous chloride, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 2008 ; b) Baati R., Mioskowski C., Barma D.K., Kache R., Falck J.R., Reductive olefination of aldehydes via chromium Brook-rearrangement, *Org. Lett.*, **2006**, *14*, p. 2949.
- [23] Bejot R., He A., Falck J.R., Mioskowski C., Chromium-carbyne complex: intermediate for organic synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 1719.



R. Baati



J.R. Falck



C. Mioskowski

Rachid Baati est chargé de recherche au CNRS à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg¹.

John R. Falck est professeur à l'Université du Texas (Southwestern Medical Center)².

Charles Mioskowski (1946-2007) était Directeur de recherche de Classe Exceptionnelle au CNRS, à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg et chef de Service du Laboratoire de Chimie bio-organique et de Marquage du CEA à Saclay.

¹ Université Louis Pasteur de Strasbourg
Faculté de Pharmacie, UMR 7175 LC1
Laboratoire de synthèse bio-organique
74 route du Rhin, 67401 Illkirch
Courriel : baati@bioorga.u-strasbg.fr

² University of Texas Southwestern Medical Center, Department of Biochemistry, 5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX 75390-9038, États-Unis
Courriel : j.falck@usouthwestern.edu