

CHAPITRE III : **Un nouveau réarrangement tandem** **Claisen-ène : résultats et discussion.**

III.1. Les travaux antérieurs réalisés au laboratoire

III.1.1. La réaction ène et la réaction ISMS

La première réaction ène observée au laboratoire le fut de manière fortuite lors de la tentative de condensation entre l'allylsilane **379** et divers aldéhydes pour donner les tétrahydrofurannes substitués **683** contenant une oléfine exocyclique (Schéma III-1). En effet, la réaction ne suivit pas le chemin espéré mais donna lieu à la formation des tétrahydropyranes **685**. Ceux-ci sont produits par une cascade de réactions dont la première est une condensation carbonyle-ène.

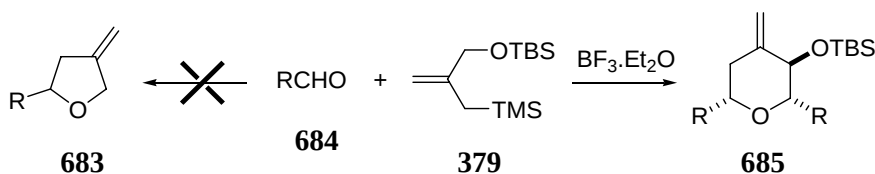


Schéma III-1

En modifiant l'acide de Lewis, le processus en cascade s'arrête après la première étape et l'adduit ène **687** peut être isolé (Schéma III-2).

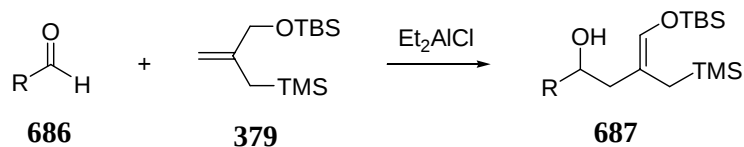


Schéma III-2

Seul l'isomère **690** fut observé lors des travaux de D.J. Bayston²⁴⁰. Afin de confirmer la stéréochimie de la double liaison C-C, le produit de la réaction ène a été engagé dans une condensation de Sakurai intramoléculaire (ISMS). Le produit final **690a** fut alors modifié en **690b** (Schéma III-3) afin d'en réaliser une analyse par diffraction des rayons X.

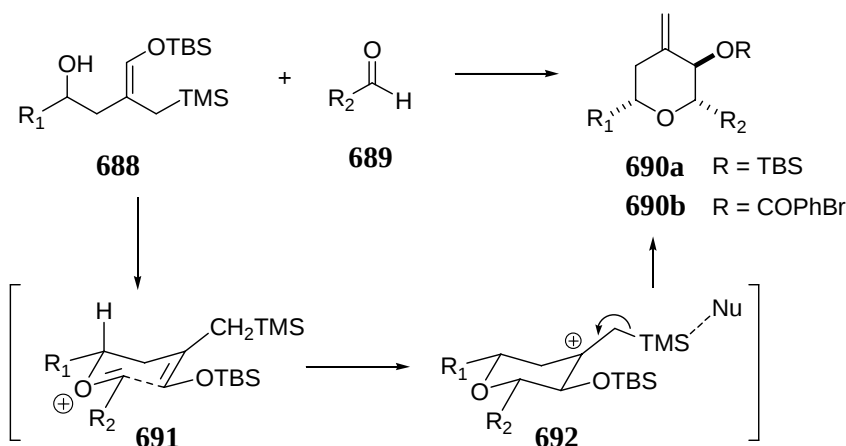


Schéma III-3

En admettant que la stéréochimie (*Z*) de la double liaison dans le produit ène **688** a induit la configuration *anti* des substituants R₂ et OR du tétrahydropyranne **690**, une stéréochimie (*E*) devrait nous permettre d'obtenir des tétrahydropyranes possédant une configuration *cis*. Ces travaux ont été

²⁴⁰ a) Bayston, D.J. Thèse de doctorat, Université de Sheffield, **1994**.
 b) Plancher, J.M.; Markó, I.E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5259-5262.

développés par Bernard Leroy²⁴¹, qui a préparé le produit ène **693** possédant la stéréochimie (*E*) (Schéma III-4). La cyclisation ISMS conduit au tétrahydropyranne **695**, possédant la fonction alcool protégée en position axiale, ce qui correspond à la configuration *cis* postulée.

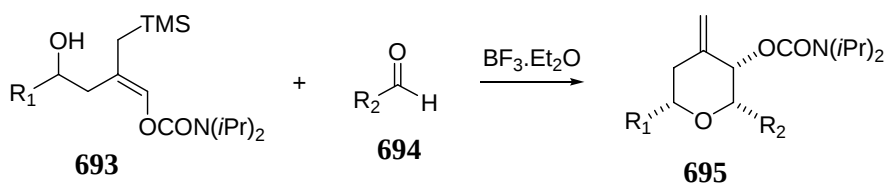


Schéma III-4

Grâce à ces travaux, un état de transition a pu être proposé pour cette réaction ène particulière. En effet, la forte diastéréosélectivité observée implique un état de transition rigide dans lequel les substituants se trouvent vraisemblablement en position pseudo-équatoriale²⁴² (Schéma III-5).

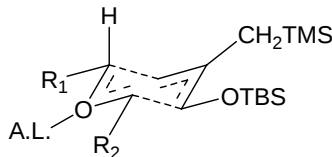


Schéma III-5

Quant à la régiochimie des produits ènes, on obtient exclusivement les adduits résultant de l'arrachement du proton au pied du groupe OTBS. L'oléfine est de géométrie (*Z*) comme imposé par la structure de l'état de transition. Il est possible d'expliquer ces observations en tenant compte de deux facteurs intervenant dans l'état de transition : l'effet β du silicium ainsi que les interactions [1-3] diaxiales (Tableau III-1). Aucuns des trois isomères alternatifs **699**, **701** et **703**, qui auraient pu être formés, n'ont été détectés.

²⁴¹ Markó, I.E.; Leroy, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7225-7230.

²⁴² Markó, I.E.; Bayston, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6595-6598.

Cela veut dire que la formation de l'isomère **697** est largement favorisée, très probablement par l'effet de stabilisation du silicium et par l'absence d'interactions [1,3]-diaxiales.

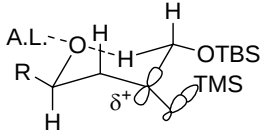
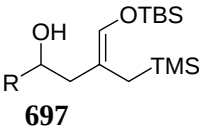
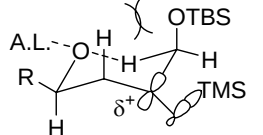
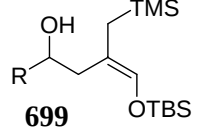
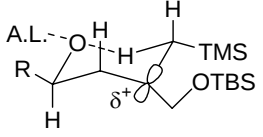
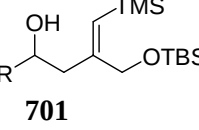
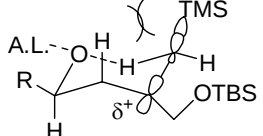
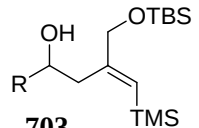
Entrée	Etat de transition	Effets (dé)-stabilisants	Produit
1		effet β du Si	
2		-effet β du Si - interaction 1,3-diaxiale	
3		pas d'effet β du Si	
4		-effet β du Si - interaction 1,3-diaxiale	

Tableau III-1

Récemment, R. Dumeunier a développé deux méthodologies²⁴³ pour la synthèse des α -méthylènes- γ -lactones à partir de divers aldéhydes **704**. Ces deux approches sont présentées dans le schéma III-6 et débutent toutes les deux par une réaction ène. Les résultats ont été reportés dans le tableau ci-dessous.

²⁴³ Leroy, B.; Dumeunier, R.; Markó, I.E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(52), 10215-10218.

R-	Rdts (%) réaction ène	Rdts globaux (%) Voie 1 (704 à 708)	Rdts globaux (%) Voie 2 (704 à 708)
<i>n</i> -propyle-	61	37	37
<i>c</i> -hexyle-	51	19	38
BnOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ -	52	38	34
EtCH=CH(CH ₂) ₄ -	55	-	31
HC≡C(CH ₂) ₄ -	61	-	45

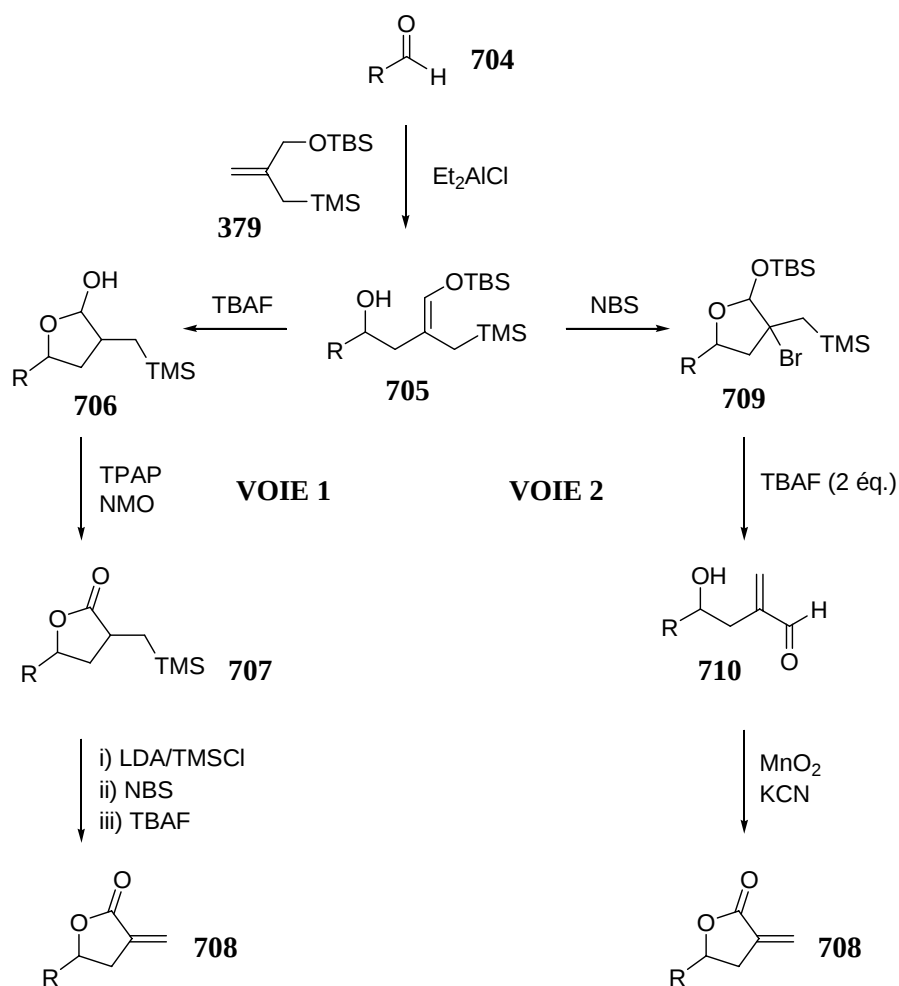
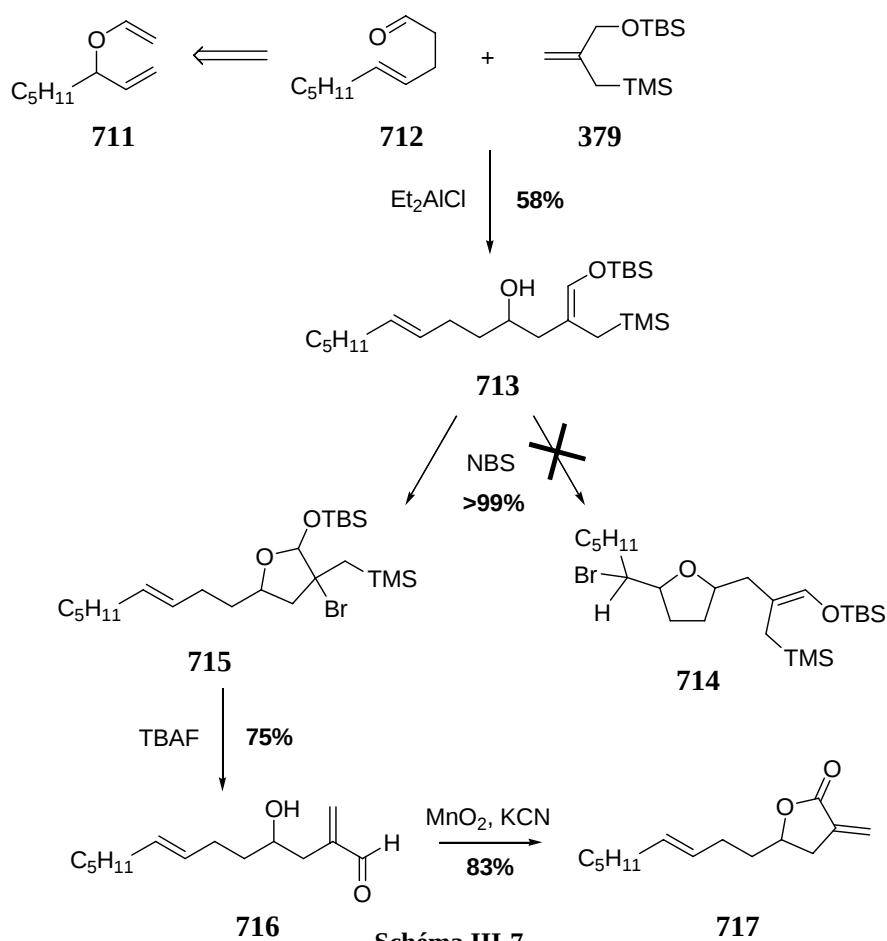


Schéma III-6

III.1.2. La réaction « one-pot » Claisen-ène

Lors de notre mémoire, nous avons vérifié l'applicabilité de cette méthodologie aux aldéhydes issus du réarrangement de Claisen (Schéma III-7). Cette séquence a été réalisée à partir de l'aldéhyde **712** qui pourrait provenir directement de l'allylvinyldéhyde **711**²⁴⁴.



²⁴⁴ Dumeunier, R; Leclercq, C.; Markò, I.E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2307-2311.

Les études réalisées pour trouver un catalyseur unique, actif tant pour le réarrangement de Claisen que pour la condensation ène, n'ont pas été couronnées de succès. Nous avons alors décidé de mettre au point une réaction « one-pot » Claisen-ène qui utiliserait deux acides de Lewis différents. Cette étude a été effectuée sur le composé **718**, un modèle simplifié des cycles B et C de la vernolépine (voir Schéma II-4). Dans un premier temps, nous avons mis au point les conditions pour générer l'adduit ène **725** (schéma III-8).



Ensuite, nous avons testé la réaction « one-pot » dans les conditions que nous pensions *à priori* être les meilleures (schéma III-9).

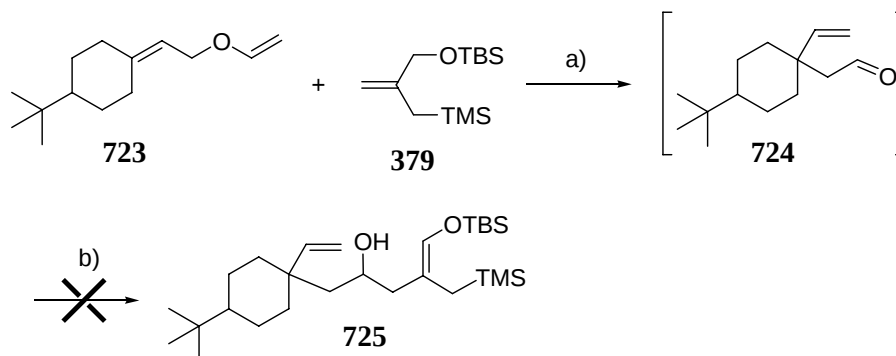


Schéma III-9 - Réactifs et conditions :

a) Et_2AlSPH (2,5 éq.), DCM, t.a., 50 min.

b) Et_2AlCl (1 éq.), DCM, -78°C , 1h25 puis Et_2AlCl (1 éq.), DCM, -78°C , 2h

Hélas, l'utilisation de Et_2AlSPH puis de Et_2AlCl n'a permis d'isoler que l'aldéhyde **724**. Nous en avons déduit que l'intermédiaire formé après réarrangement de Claisen n'était pas réactif en présence du catalyseur Et_2AlCl . Par RMN ^1H , nous avons mis en évidence la formation de l'O,S-acétal mixte d'aluminium **726**²⁴⁵. Ce dernier ne peut pas subir la condensation ène lorsqu'on ajoute Et_2AlCl puisque la fonction aldéhyde est masquée.

Toutefois, nous avons découvert que l'addition de PhSCl permettait de décomposer l'acétal mixte. L'addition de cet électrophile thiophile dans le milieu permet non seulement de libérer l'aldéhyde mais en même temps de générer *in situ* du Et_2AlCl (schéma III-10). Nous obtenons ainsi l'adduit ène **725** désiré en une seule étape et avec un très bon rendement. Celui-ci est

²⁴⁵ déplacements chimiques (RMN ^1H) : dans l'aldéhyde **724**, $\delta_H = 9.85$ ppm (t), dans l'O,S-acétal mixte d'aluminium **726**, $\delta_H = 5.25$ ppm (m), dans l'adduit ène **725**, $\delta_H = 3.75$ ppm (m).

largement supérieur à ceux obtenus lorsque deux étapes consécutives sont employées.

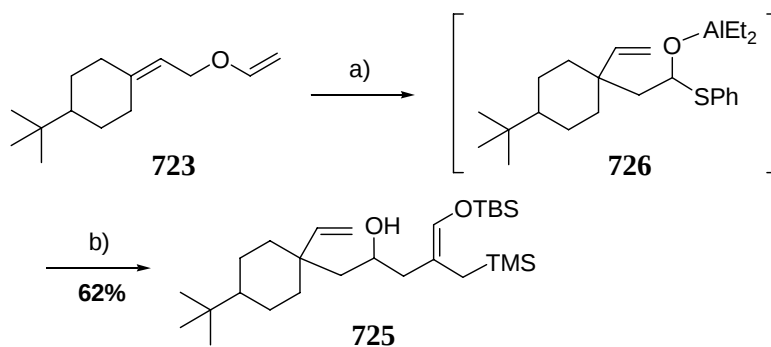


Schéma III-10 - Réactifs et conditions :

a) Et_2AlSPh (1,1 éq.), DCM, t.a., 30 min.

b) PhSCl (1,1 éq.), DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ puis allylsilane **379** (1 éq.), DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2h

Malheureusement, l'utilisation de PhSCl ne permet pas de réaliser une véritable séquence Claisen-ène en cascade. En effet, lorsque l'allylsilane **379** est présent dès le début de la réaction, le PhSCl s'additionne sur la double liaison de **379** et forme le composé **727** (schéma III-11). Après traitement aqueux, on récupère l'aldéhyde et pas l'adduit ène espéré **725**.

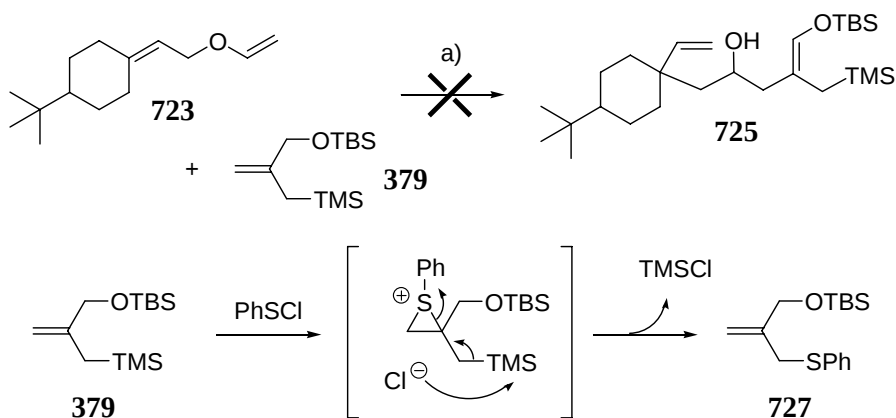


Schéma III-11 - Réactifs et conditions :

a) Et_2AlSPh (1,1 éq.), DCM, t.a., 30 min. puis PhSCl (1,1 éq.), DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2h

III.2. Objectifs de cette thèse

Dans notre laboratoire, nous cherchons à mettre au point une voie de synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones qui soit la plus originale et la plus générale possible. L'étape clef de l'approche est une réaction carbonyle-ène entre l'allylsilane **379** et différents aldéhydes (Schéma III-6).

Dans un premier temps, ayant mis au point une réaction « one-pot » Claisen-ène, nous désirons valoriser cette séquence en cascade en l'appliquant à divers alcools allyliques **728** (Schéma III-12). De cette façon, nous obtiendrons des adduits ènes variés **730**. Ces derniers seront ensuite convertis en α -méthylène- γ -butyrolactones **731**, molécules cibles de notre travail de doctorat.

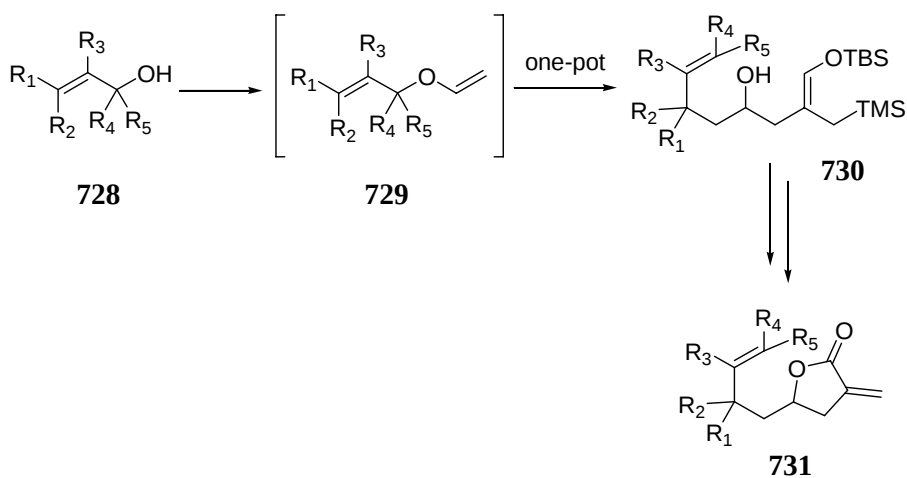


Schéma III-12

Dans la deuxième partie de notre travail, nous nous attellerons à la mise au point d'une méthode efficace et versatile pour la synthèse des allylsilanes substitués **377** et **737** (Schéma III-13). Ce sont des intermédiaires clefs pour la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones **732** et **734**,

substituées en β et en γ . Nous génèrerons ainsi les systèmes polysubstitués **732** et bicycliques **734**. De cette manière, nous aurons accès à des composés complexes et variés, plus proches des produits naturels qui nous intéressent.

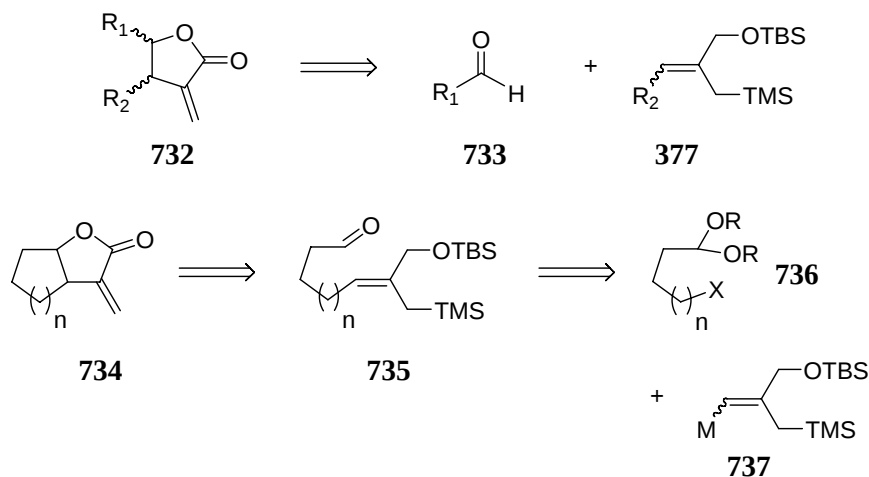


Schéma III-13

Dans les chapitres suivants, nous présenterons notre parcours et nos efforts pour mener à bien ces projets.

III.3. L'exemplification de la réaction « one-pot » Claisen-ène

Nous avons alors décidé d'étudier et d'élargir le champ d'application de cette nouvelle réaction tandem Claisen-ène à une gamme d'allylvinyléthers diversement substitués. Il nous fallait donc d'abord synthétiser divers allylvinyléthers afin de leur faire subir par la suite le réarrangement de Claisen suivi de la réaction ène, le tout en un seul pot. De plus, nous désirons valoriser notre travail en transformant finalement les adduits ènes formés en les α -méthylène- γ -butyrolactones correspondantes.

III.3.1. La synthèse des allylvinyléthers

Nous avons tout d'abord décidé d'effectuer la transétherification d'alcools allyliques^{141,246} de faibles masses molaires et de degrés de substitution variés. Ces derniers sont peu étudiés car leur volatilité pose d'importants problèmes de manipulation.

La préparation de l'allylvinyléther **739** s'effectue par traitement de l'alcool allylique correspondant **738** avec le triéthylèneglycol-divinyléther **722**, utilisé comme agent de transfert de groupements vinyliques, en présence d'une quantité catalytique d'acétate de mercure (II). Cette réaction (Schéma III-14) a été étudiée dans différentes conditions opératoires reprises dans le tableau III-2.

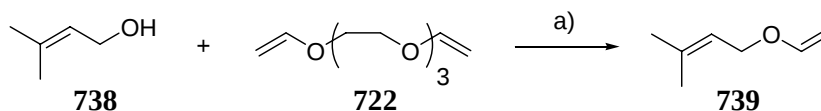


Schéma III-14 - Réactifs et conditions :

a) **722** (Z éq.), Hg(OAc)₂ (10 mol%), T (°C), temps, conditions

On remarque que la synthèse de l'allylvinyléther **739** a posé plusieurs problèmes :

- ✓ Le triéthylèneglycol-divinyléther **722**, agent de transfert de groupements vinyliques, ne peut être utilisé en excès. En effet, l'excès restant en fin de réaction codistille avec l'allylvinyléther **739** (entrée 3).

²⁴⁶ Hurd, C.H.; Pollack, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 1905-1911.

Les points d'ébullition de ces composés étant très différents, nous supposons que ce phénomène serait dû à la formation d'un azéotrope.

- ✓ Etant donné la volatilité de l'allylvinyléther désiré **739**, la réaction doit se faire en milieu fermé, dans un ballon allongé, un peu au dessus du point d'ébullition de cet allylvinyléther. Ce dernier, plus léger, s'évapore au cours de la réaction, condense dans le haut du ballon et retombe dans le milieu réactionnel. Ensuite, après distillation, il est possible d'isoler le produit voulu en petite quantité (entrée 4).
- ✓ La distillation de l'allylvinyléther **739** doit être réalisée à une température inférieure à 100 °C pour éviter de promouvoir le réarrangement de Claisen thermique (entrée 5).
- ✓ Une extraction du brut de réaction avec du toluène a été réalisée afin de distiller l'allylvinyléther **739** de ce solvant à point d'ébullition élevé (entrée 6). Malheureusement, le toluène codistille avec l'allylvinyléther.
- ✓ Après plusieurs essais de traitements post-opératoires (entrées 7 à 9), il semble qu'un lavage basique permette d'éviter en grande partie la déprotection du groupement vinyle par des traces d'acide résiduelles.
- ✓ Enfin, la purification de l'allylvinyléther pose problème car le rendement chute fortement lors de la distillation (entrée 10).

Entrée	Ether 722 (Z éq.)	T (°C) temps	Conditions opérationnelles	Résultats
1	4.5	65 °C 4h	montage avec réfrigérant	0%
2	3.5	70 °C 4h	montage de distillation directe	0%
3	3.5	70 °C 3h30	réfrigérant à carboglace distillation horizontale (110 °C)	divinyle codistille
4	0.49	70 °C 4h	ballon allongé distillation horizontale (75 °C)	3%
5	0.49	65 °C 2h	ballon allongé distillation horizontale (110 °C)	10% avec aldéhyde
6	0.49	65 °C 2h	ballon allongé, w-up H ₂ O extraction au toluène	toluène codistille
7	0.49	65 °C 2h	ballon allongé, w-up H ₂ O purification sur colonne de silice	mélange 738/739
8	0.49	65 °C 2h	montage "vacuum transfert"	mélange 738/739
9	0.49	65 °C 2h	ballon allongé, w-up NaHCO ₃ , sécher sur Na ₂ SO ₄ , filtrer sur ouate	60% ~80% pur
10	0.49	65 °C 2h	ballon allongé, w-up NaHCO ₃ , sécher sur Na ₂ SO ₄ , filtrer sur ouate + distillation horizontale à la trompe à eau (50 °C)	76% ~87% pur 30% pur

Tableau III-2

Malgré ce faible rendement, la procédure de l'entrée 10 a été appliquée à d'autres alcools allyliques afin de préparer les allylvinyléthers correspondants purs (schéma III-15).

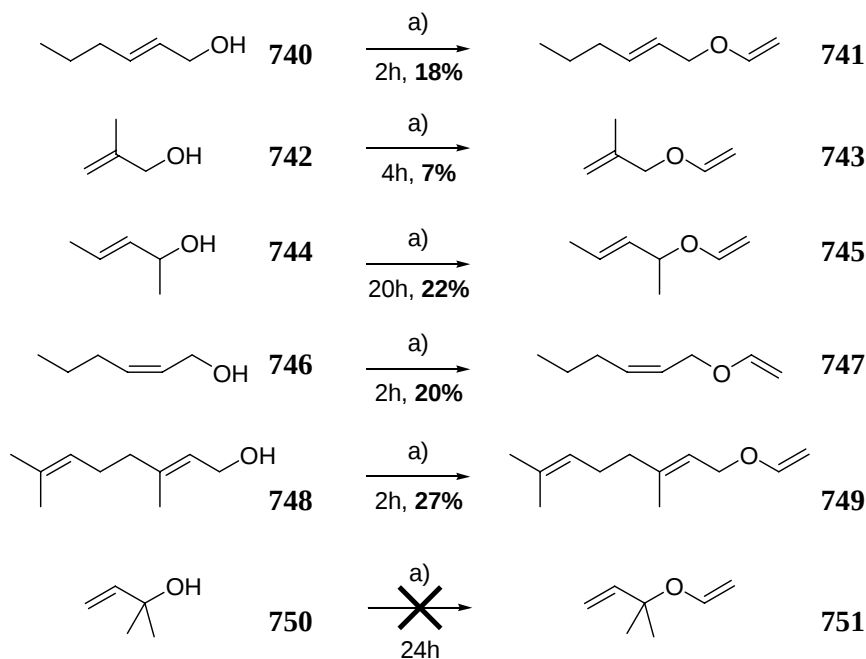


Schéma III-15 - Réactifs et conditions :
 a) **722** (0.49 éq.), Hg(OAc)₂ (10 mol%), 65 °C, temps

De nouveau, à cause de la volatilité des allylvinyléthers formés, tous les rendements de ces transétherifications sont faibles, voire médiocres. Toutefois, il est intéressant de remarquer que la durée de la réaction dépend fortement du degré de substitution de l'alcool. Les alcools primaires sont transformés en 2 à 4h, alors qu'il faut 20h de réaction pour avoir une conversion presque totale avec l'alcool secondaire **744**. Quant à l'alcool tertiaire **750**, on le récupère inchangé même après 24h de réaction.

Lorsque l'alcool **744**, disponible commercialement, a été utilisé, nous avons rencontré des problèmes de purification de l'allylvinyléther correspondant **745**. Dès lors, nous avons traité le crotonaldéhyde **752** par une

solution de bromure de méthylmagnésien (3M dans le THF) pour synthétiser l'alcool allylique **744** (schéma III-16). La transétherification a été réalisée dans les mêmes conditions que ci-dessus et n'a posé aucun problème.

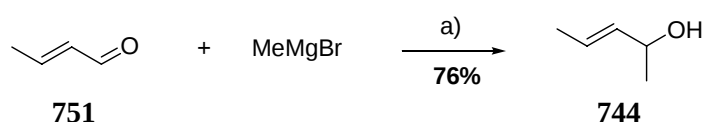


Schéma III-16 - Réactifs et conditions :
a) MeMgBr (3M dans l'éther, 1 éq.), -10 °C puis t.a. 3h

III.3.2. Les réactions « one-pot » Claisen-ène²⁴⁷

Comme nous l'avons mis en évidence lors de notre mémoire, Et₂AlSPh est particulièrement adapté pour promouvoir le réarrangement de Claisen. Toutefois, il ne catalyse pas la réaction ène. A l'opposé, Et₂AlCl est le catalyseur de choix pour la réaction ène mais il est tout à fait inactif lors du réarrangement de Claisen. Ces deux réactions ont été reprises au départ de l'allylvinyléther **739** (Schéma III-17) et les rendements obtenus sont très bons.

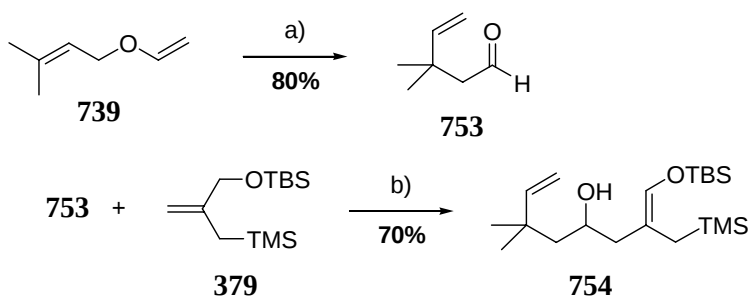


Schéma III-17 - Réactifs et conditions :
a) Et₂AlSPh (1.1 éq.), DCM, t.a., 30 min. puis H₃O⁺
b) allylsilane **379** (1 éq.), Et₂AlCl (1.1 éq.), DCM, -78 °C, 2h

²⁴⁷ Leclercq, C.; Markó, I.E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7229-7233.

La méthode « one-pot » a également été mise en œuvre à partir de l'allylvinyléther **739** (Schéma III-18). Au cours de cette transformation, alors que le réactif disparaît rapidement, l'aldéhyde n'est pas observé dans le brut de la réaction AVANT traitement post-opératoire. Cependant, APRES traitement aqueux acide, **753** est produit avec un très bon rendement. Cette observation suggère la formation d'un intermédiaire stable au cours de la réaction; l'aldéhyde ne serait libéré que lors du traitement post-opératoire. Les analyses spectroscopiques du brut réactionnel nous ont permis de proposer la formation de l'O-S-acétal mixte d'aluminium **755**.

Afin d'effectuer la réaction « one-pot » Claisen-ène, il fallait donc régénérer l'aldéhyde **753** à partir de l'acétal mixte **755** et ce, avant l'addition du partenaire ène **379**. Cette transformation a pu être effectuée par l'ajout de PhSCl au produit brut formé lors du réarrangement de Claisen. Dans le même temps, Et₂AlCl est généré *in situ* et la réaction « one-pot » se clôture par une condensation ène qui délivre l'adduit **754** désiré.

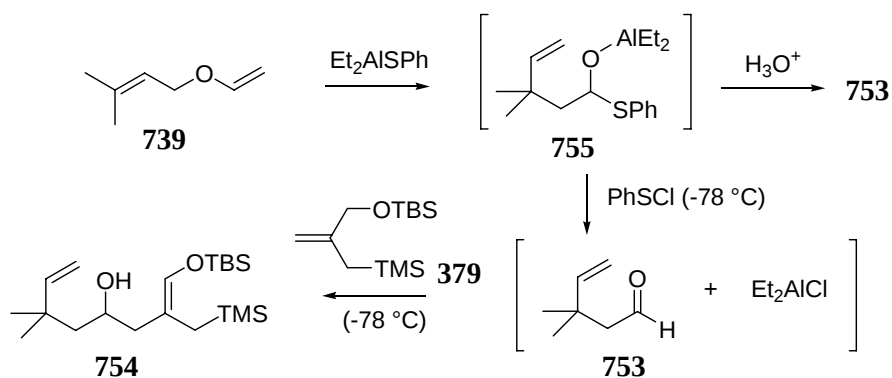


Schéma III-18

L'O-S-acétal mixte d'aluminium a également été mis en évidence à partir du dihydrocinnamaldéhyde **618**. En ajoutant Et₂AlSPh à cet aldéhyde, nous avons observé par RMN ¹H la formation de cet acétal mixte (Spectre III-1). Cette fonction peut être utilisée comme groupe protecteur temporaire (Schéma III-19). En effet, F. Lebreux a réalisé la réduction sélective de cétones en présence d'aldéhydes masqués sous la forme de l'acétal mixte correspondant²⁴⁸.

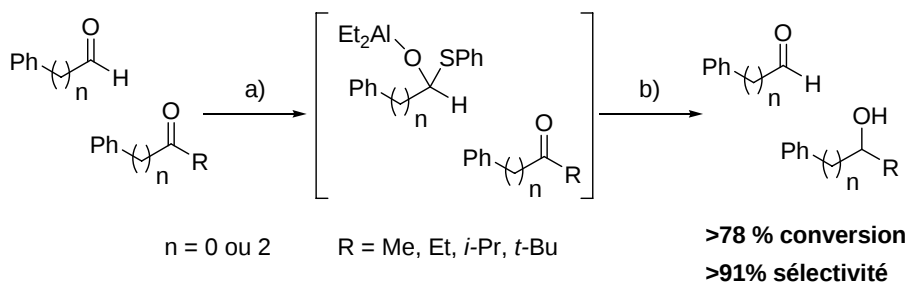
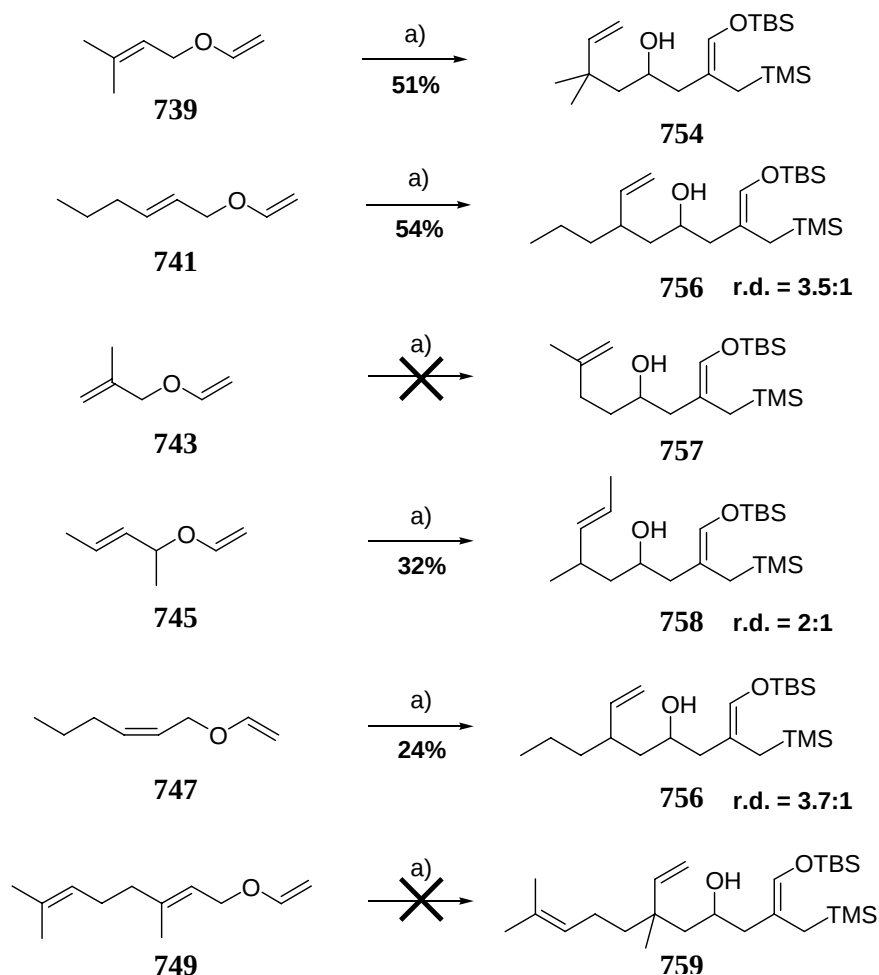


Schéma III-19 - Réactifs et conditions :

- a) Et₂AlSPh (1.1 éq.), toluène, -78 °C, 20 min.
 b) DIBAL-H (1.2 éq.), toluène, -78 °C, 3h puis HCl 1M

Cette méthode « one-pot » fut alors appliquée aux différents allylvinyléthers purs, conduisant ainsi aux adduits ènes correspondants avec d'assez bons rendements (schéma III-20). A partir des allylvinyléthers **743** et **749**, un mélange de plusieurs produits a été obtenu et les composés **757** et **759** n'ont pu être isolés. Dans le cas de l'allylvinyléther **759**, il semblerait que la double liaison supplémentaire pose des problèmes lors de l'addition du PhSCL.

²⁴⁸ Lebreux Frédéric, mémoire de licence, Université catholique de Louvain, 2004-2005.

**Schéma III-20** - Réactifs et conditions :

- a) 1. Et_2AlSPh (1.1 éq.), DCM, t.a., 30 min.
 2. PhSCl (1.1 éq.), DCM, -78°C puis allylsilane **379** (1 éq.), DCM, -78°C , 2h

La réaction « one-pot » a aussi été tentée avec une fraction non pure de l'allylvinyloxy **739** (87% pur). Malheureusement, le rendement de la réaction est très fortement diminué (seulement 17%), ce qui suggère que l'utilisation des allylvinyloxy impurs n'est pas une solution envisageable.

En ce qui concerne les allylvinyléthers **745** et **747**, nous avons étudié séparément les trois étapes de la séquence en cascade et en avons déduit que les rendements sont plus faibles parce que le réarrangement de Claisen est plus difficile à effectuer avec ces composés.

Avec l'allylvinyléther **747**, la géométrie de la double liaison (*Z*) impose le positionnement du groupe propyle de manière pseudo-axiale dans l'état de transition pseudo-chaïse (Schéma III-21). En effet, dans les deux états de transitions possibles **760** et **761**, la position pseudo-axiale va créer des interactions [1,3]-diaxiales défavorables.

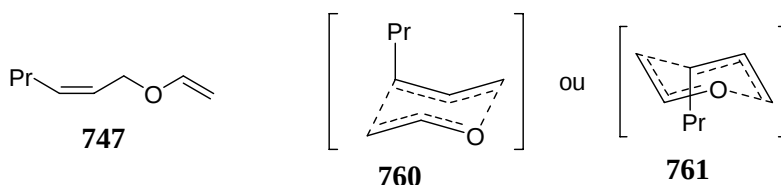


Schéma III-21

Avec l'allylvinyléther **745**, les deux groupes méthyles peuvent être placés en position pseudo-équatoriale. Néanmoins, le méthyle en α de l'oxygène pourrait être la cause d'une gêne stérique (Schéma III-22). En effet, pour activer le réarrangement, l'acide de Lewis devrait se coordonner à l'oxygène. Le méthyle sur le carbone adjacent pourrait gêner l'approche de l'acide de Lewis et donc diminuer son effet d'activation.



Schéma III-22

Le réarrangement de Claisen étant décrit sous conditions thermiques²⁴⁹, nous avons réitéré ces réactions en l'absence de catalyseur afin de vérifier que le reflux du dichlorométhane n'induisait pas le réarrangement (Schéma III-23).

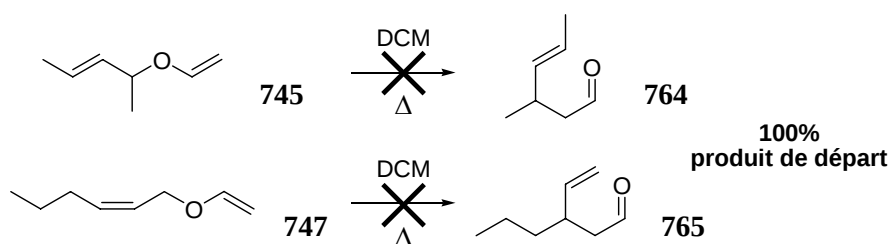


Schéma III-23

Une fois ce point démontré, la séquence en cascade a été réalisée à plus haute température pour nous fournir les adduits ène **758** et **756** (Schéma III-24) avec des rendements comparables à ceux obtenus avec les allylvinyléthers **739** et **741**.

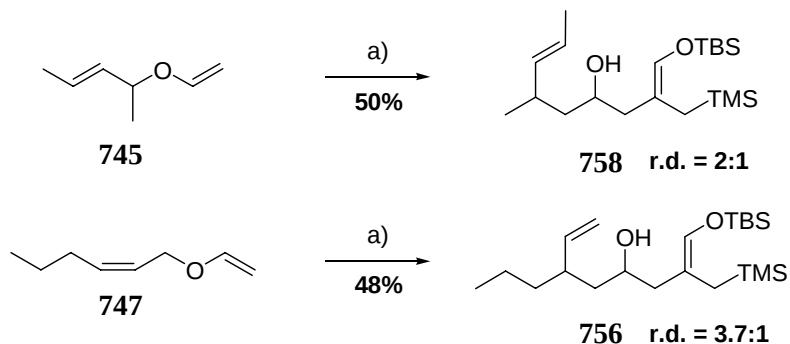


Schéma III-24 - Réactifs et conditions :

- a) 1. Et₂AlSPh (1.1 éq.), DCM, reflux, 3h
2. PhSCI (1.1 éq.), DCM, -78 °C puis allylsilane **379** (1 éq.), DCM, -78 °C, 2h

²⁴⁹ a) Brannock, K.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3379-3383.
b) Faulkner, D.J.; Petersen, M.R. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 3243-3246.
c) Momose, T.; Toyooka, N.; Fugii, H.; Yanagino, H. *Heterocycles* **1989**, 29, 453- 458.

III.3.3. Les réactions « globales »

Afin d'obtenir un meilleur rendement global, nous avons décidé de ne pas isoler les allylvinyléthers purs. Après la réaction de transétherification, le mélange réactionnel brut est directement filtré sur gel de silice afin d'éliminer toute trace des coréactifs utilisés. L'allylvinyléther ainsi obtenu en solution dans le DCM est directement utilisé sous cette forme pour la réaction « one-pot » (schéma III-25). Cette dernière est effectuée dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus.

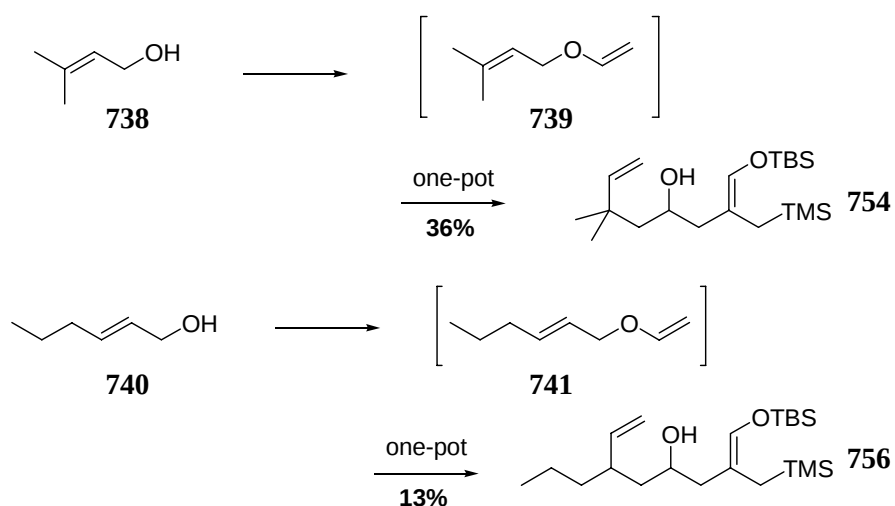


Schéma III-25

Enfin, pour optimiser le rendement de l'étape de transétherification, nous avons effectué cette réaction avec 3 équivalents de triéthylèneglycol-divinyléther **379**. De plus, une meilleure séparation par chromatographie sur gel de silice est obtenue en utilisant un mélange 2/1 de DCM/EP comme

éluant. La réaction de Claisen-ène en cascade est alors réalisée dans ce mélange de solvant (schéma III-26).

Après toutes ces améliorations, les rendements sont assez bons pour une séquence « one-pot » qui cache en réalité quatre étapes distinctes. En outre, le fait de ne pas isoler les allylvinyléthers nous permet d'obtenir des rendements globaux bien supérieurs, entre 3 et 4 fois plus élevés que lorsqu'une purification du produit est effectuée à chaque étape.

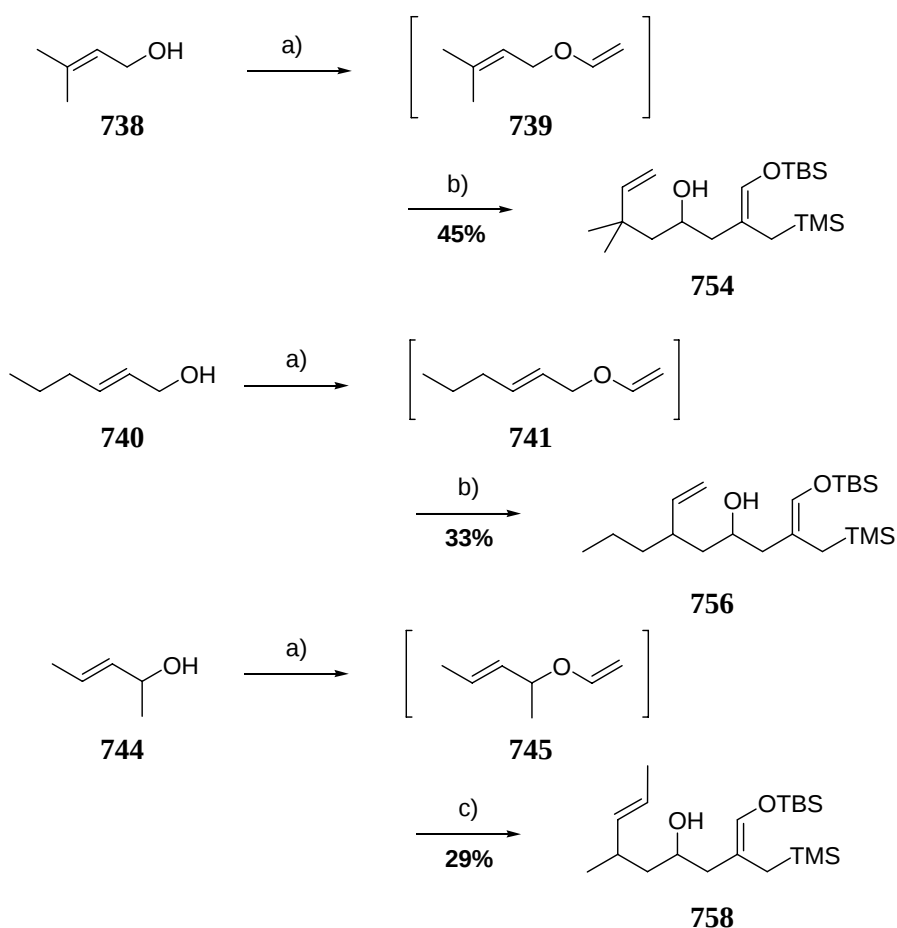
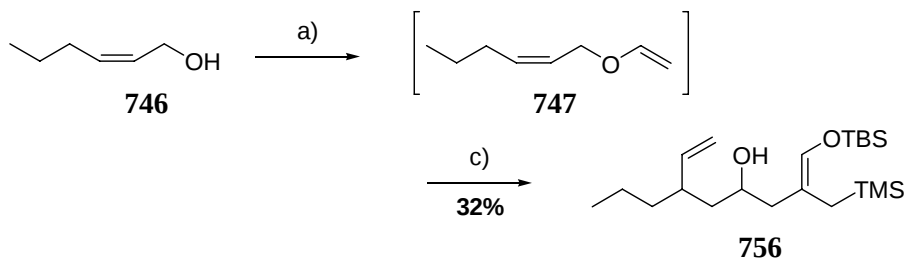
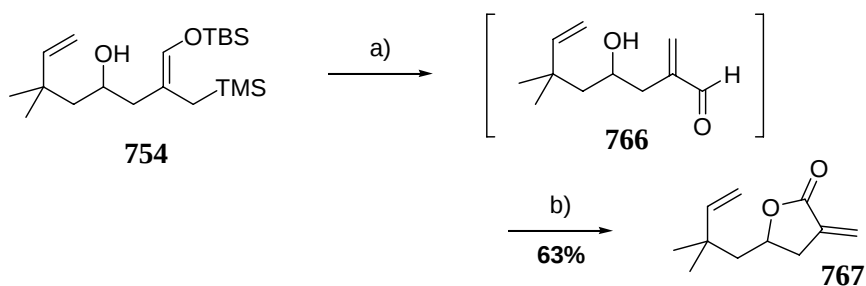


Schéma III-26

**Schéma III-26 (suite) - Réactifs et conditions :**a) **722** (3 équ.), Hg(OAc)₂ (10 mol%), 65 °C, 2 à 20hb) Et₂AlSPh (1.1 équ.), DCM, t.a., 30 min.PhSCl (1.1 équ.), DCM, -78 °C puis allylsilane **379** (1 équ.), DCM, -78 °C, 2hc) Et₂AlSPh (1.1 équ.), DCM, reflux, 3h puisPhSCl (1.1 équ.), DCM, -78 °C puis allylsilane **379** (1 équ.), DCM, -78 °C, 2h**III.3.4. La synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones**

Les adduits ènes **754**, **756** et **758** ont ensuite été transformés en α -méthylène- γ -lactones correspondantes avec de bons rendements (schéma III-27). Il est à noter que les énales n'ont pas été isolés et que le brut réactionnel obtenu après traitement au fluorure de tétrabutylammonium est directement oxydé, sans diminution des rendements.

**Schéma III-27**

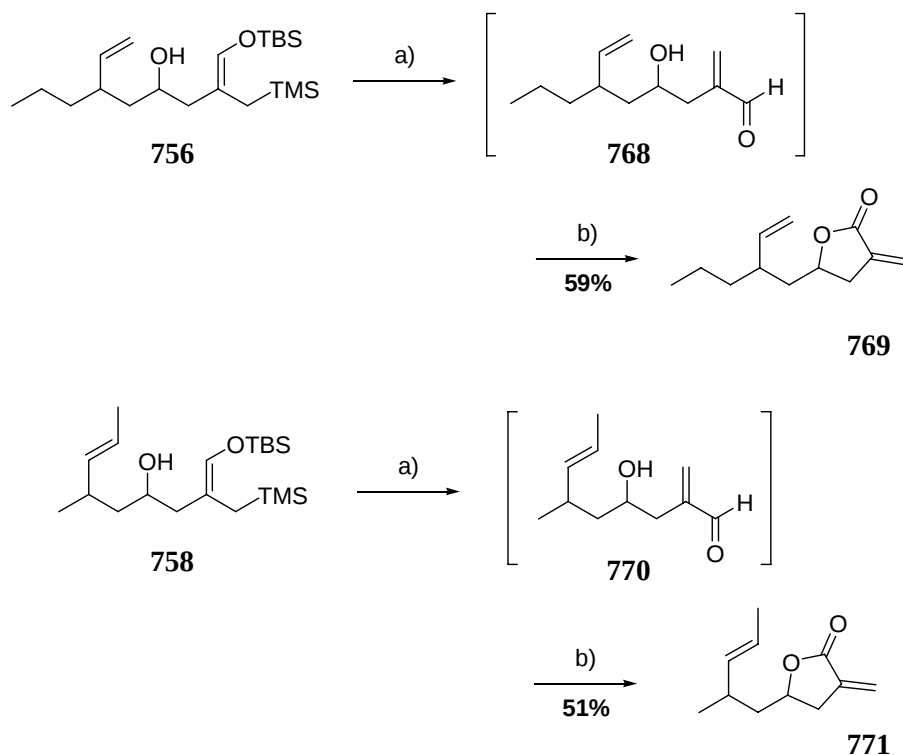


Schéma III-27 (suite) - Réactifs et conditions :

- a) NBS (1 éq.), THF, t.a., 10 min. puis Bu₄NF (2 éq.), THF, t.a., 5 min.
 b) MnO₂ (20 éq.), KCN (1 éq.), CH₃CN, 0 °C puis t.a.

De la même manière, l'adduit ène **725**, dérivé de la *tert*-butylcyclohexanone (voir Schéma III-8), a été converti en la méthylène-lactone **773** correspondante avec un très bon rendement global (schéma III-28).

C'est donc avec une certaine confiance que nous pouvons penser que cette approche pourrait raisonnablement être appliquée à la synthèse totale de divers produits naturels dans l'avenir.

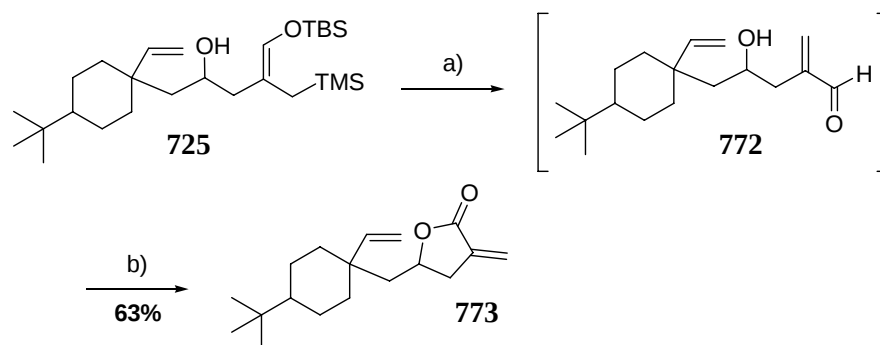


Schéma III-28 - Réactifs et conditions :

- a) NBS (1 éq.), THF, t.a., 10 min. puis Bu₄NF (2 éq.), THF, t.a., 5 min.
 b) MnO₂ (20 éq.), KCN (1 éq.), CH₃CN, 0 °C puis t.a.

