

CHAPITRE 5 :

Synthèses de cyclohexénones **α -substituées**

Chapitre 5 : Synthèse de cyclohexénones α -substituées

Pour rappel, notre objectif général est de développer une nouvelle approche de synthèse de structures décalines pouvant mener au cœur bicyclique de la Clérocidine. Dans ce cadre, nous nous sommes fixé comme premier objectif, l'élaboration d'une cyclohexénone substituée en α par une chaîne non ramifiée possédant pour fonctionnalité terminale un groupement aldéhydique. Ce substrat, **345**, nous servira de modèle pour étudier la cyclisation réductrice intramoléculaire entre une fonction énone cyclique et un aldéhyde. Après transformation du groupement aldéhyde en ester α,β -insaturé, nous aurons accès à un second substrat modèle, **347**, nous permettant l'étude de la cyclisation réductrice intramoléculaire entre une fonction énone cyclique et un groupement ester α,β -insaturé (schéma 95).

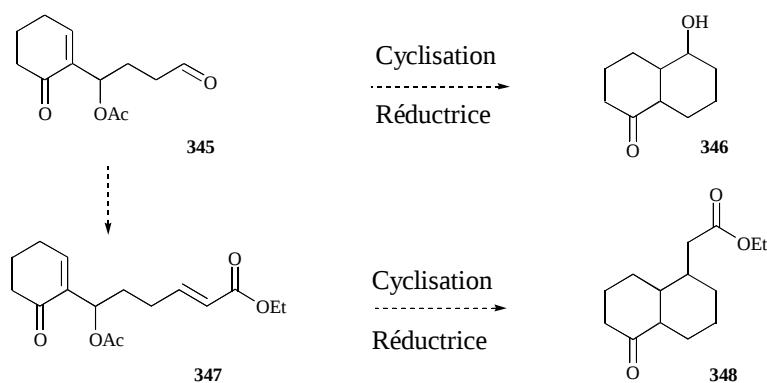


schéma 95

Le substrat **345** constitue donc notre première cible synthétique. Nous proposons de construire ce composé **345** selon l'approche décrite au schéma 96. Une condensation entre la cyclohexénone et l'équivalent protégé du 4-hydroxybutanal conduirait à l'intermédiaire **349**. Une déprotection suivie de l'oxydation ménagée du dérivé acétoxy **351** nous fournira la cible **345**.

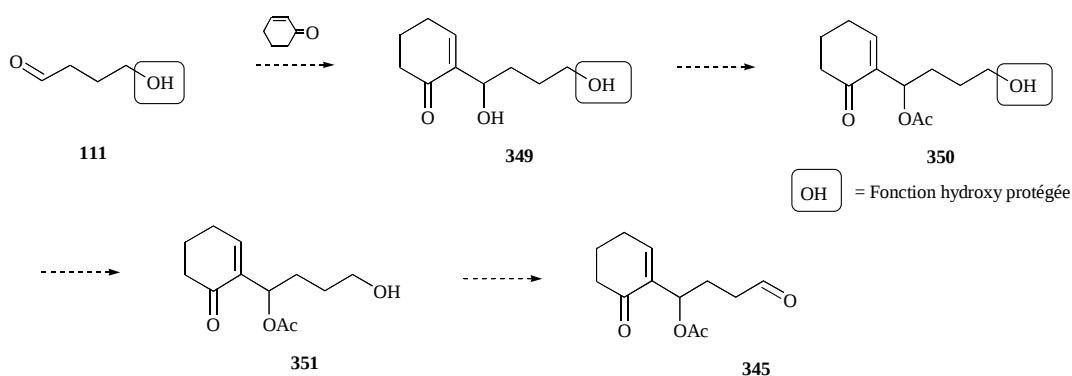


schéma 96

5.1. Application de la réaction de Shono

Vu son application fréquente dans la préparation d'énones α -substituées, nous nous sommes intéressé à la méthode de Shono¹. Ce groupe a en effet effectué, avec un bon rendement, la synthèse du composé **353**, de structure proche de notre cible synthétique. Nous proposons donc d'appliquer les mêmes conditions réactionnelles à notre substrat. Il faut cependant remarquer que l'élimination oxydative du thioéther sur ce composé **353** n'a pas été décrite par Shono. Toutefois, l'utilisation de conditions standards d'élimination oxydative devrait nous conduire à l'énone désirée.

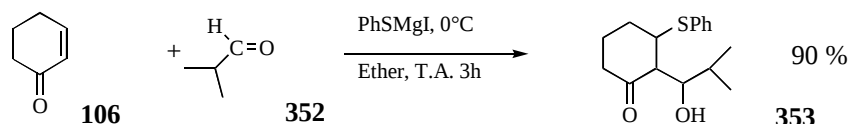


schéma 97

Le mécanisme de cette condensation débute par une addition de type Michaël de l'anion thiolate sur la cyclohexénone pour générer un énolate. Celui-ci peut ensuite réagir avec un aldéhyde pour effectuer une condensation aldol. La fonction thioéther permettrait de régénérer l'énone par une élimination oxydative du groupement soufré, générant l'énone cyclique α -substituée en deux étapes de synthèse.

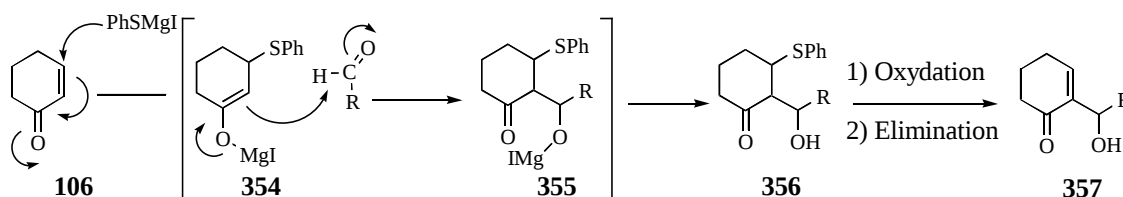


schéma 98

5.1.1 Synthèse du substrat 350 : protection benzyléther

Nous avons choisi initialement d'appliquer cette condensation entre la cyclohexénone et le 4-(benzyloxy)butanal. Ce réactif est facilement accessible en combinant les modes opératoires décrits dans la littérature par Cannon² et Dawson³ proposant respectivement la monobenzoylation du 1,4-butanediol **358** et l'oxydation de la fonction alcool non protégée du composé intermédiaire **359** en aldéhyde.

La synthèse du 4-(benzyloxy)-1-butanol **359**, à partir du 1,4-butanediol et d'halogénure de benzyle, peut s'effectuer soit en présence d'hydruide de sodium⁴, d'hydroxyde de potassium⁵ ou de sodium métallique². Nous avons arbitrairement effectué

¹ T. Shono, Y. Matsumura, S. Kashimura, K. Hatanaka ; *J. Am. Chem. Soc.*, 4752, (101), **1979**.

² J. Cannon, B. Metcalf ; *Australian Journal of Chemistry*, 2286, (26), **1973**.

³ M. Dawson, M. Vasser ; *J. Org. Chem.*, 2783, (42), **1977**. E. Corey, G. Schimdt ; *Tetrahedron Lett.*, 399, (5), **1979**.

⁴ S. Sheehan ; *J. Org. Chem.*, 3531, (36), **1971**.

⁵ D. Green, C. Thompson ; *Tetrahedron Lett.*, 5051, (32), **1991**.

cette réaction de substitution nucléophile en utilisant le sodium en présence d'un excès de diol pour former le monoalcoolate correspondant, au reflux du *m*-Xylène. Cette méthode nous a fourni l'alcool **359** avec un rendement de 67 %, équivalent à celui décrit dans la littérature.

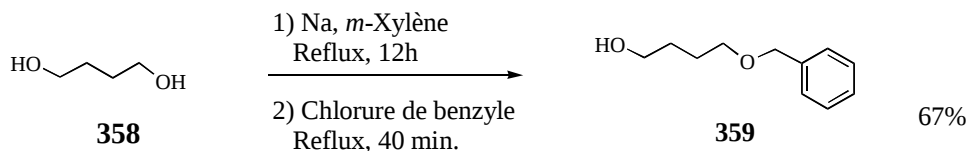


schéma 99

Afin d'oxyder l'alcool primaire de **359** en aldéhyde correspondant **360**, nous avons réitéré la méthode décrite par M. Dawson³, utilisant un léger excès de pyridinium chlorochromate dans le dichlorométhane à température ambiante. Ces conditions réactionnelles permettent l'oxydation sélective de la fonction alcool primaire en aldéhyde. Le composé **360** est obtenu avec un rendement de 57 %.

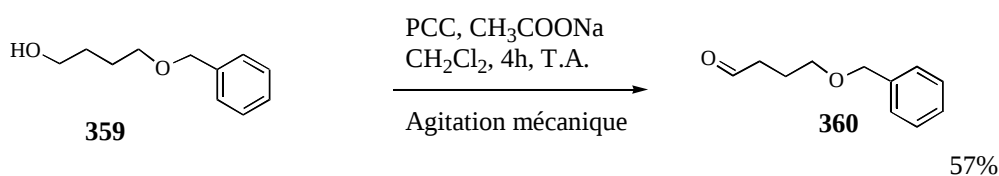


schéma 100

Suivant la méthodologie du groupe de Shono, nous avons réalisé la condensation entre **360** et la cyclohexénone. Pour ce faire, nous avons généré *in situ* l'énolate correspondant par une addition de type Michaël de phénylthiomagnésium sur la cyclohexénone. Ce grignard est préparé par réaction du thiophénol et de l'iodure de méthylmagnésium. L'énolate formé *in situ* réagit avec l'aldéhyde **360** pour produire la cyclohexanone α,β substituée **361** avec un rendement de 36 %. Cet adduit est obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères que nous n'avons pas isolés au vu du faible rendement global.

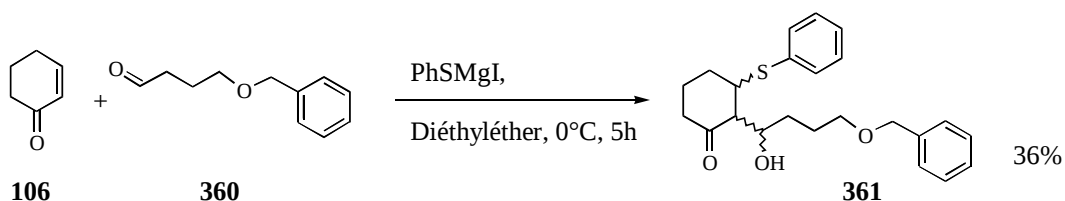
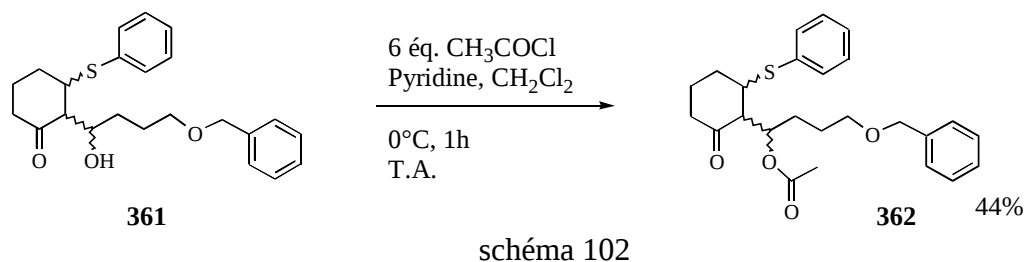
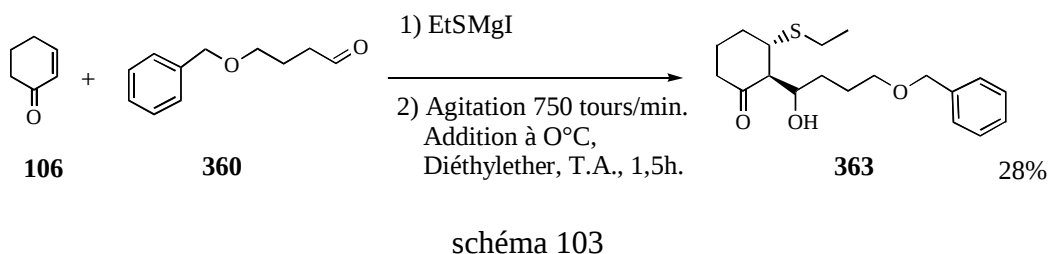


schéma 101

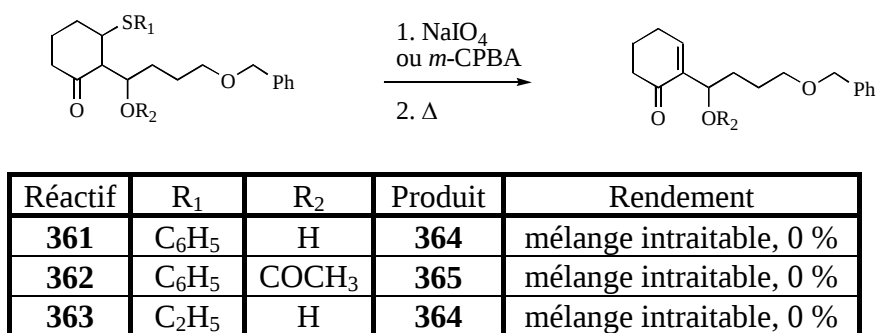
L'acétylation de l'alcool **361**, dans des conditions classiques a permis d'isoler le composé **362**. Toutefois, le rendement n'a pas dépassé 44 %.



Le faible rendement obtenu lors de ces réactions nous a incité à tester d'autres conditions opératoires. Nous avons notamment remplacé l'iodure de phénylthiomagnésium par de l'iodure d'éthylthiomagnésium, préparé de manière analogue. Cependant, cette modification a conduit à un rendement similaire de 28 % en produit **363**. Dans ce cas, nous avons obtenu un seul diastéréoisomère, pour lequel nous avons déterminé la configuration relative en *trans* pour les deux substituants du cycle.



Les différents essais d'élimination oxydative du soufre, effectués dans des conditions classiques d'oxydation au NaIO_4 ^{6et1} et au *m*-CPBA⁷ sur les composés **361**, **362** et **363**, suivies d'un reflux, ne nous ont pas permis d'isoler les cyclohexénones α -substituées désirées.



Nous avons pourtant reproduit des conditions réactionnelles connues dans l'élimination oxydative de groupements thioéthers sur d'autres substrats, comme illustré par les deux exemples issus de la littérature⁸ et repris au schéma 105. Un équivalent de *m*-

⁶ N.J. Leonard, C.R. Johnson ; *J. Org. Chem.*, 282, (27), **1962**.

⁷ A.L. Ternay, J.D.W. Chasar, M. Sax ; *J. Org. Chem.*, 2465, (32), **1967**.

⁸ N. Ono, H. Miyake, A. Kaji ; *Synthesis*, 1003, **1981**.

CPBA oxyde la fonction thioéther en sulfoxyde. Ensuite, une pyrolyse permet l'élimination de l'acide sulphinique entraînant la formation de l'oléfine qui, dans ces deux cas, conduit également à une fonction énone.

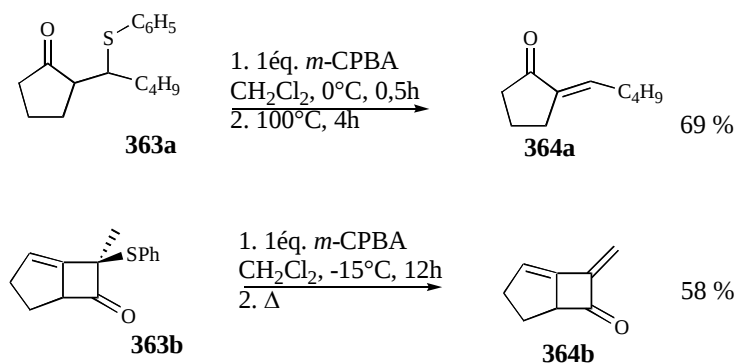


schéma 105

Au vu de ces exemples et de ceux décrits par le groupe de Shono, nous ne nous sommes pas expliqué, dans un premiers temps, ces résultats décevants. Avant de tirer une conclusion sur l'application de cette méthode en deux étapes, à la synthèse de cyclohexénones α -substituées, nous avons voulu l'appliquer à un autre aldéhyde : le 4-(Tetrahydro-2-furanyloxy)butanal **367**.

5.1.2 Synthèse du substrat 350 : protection acétalique

5.1.2.1 Synthèse du réactif 367

L'aldéhyde **367** a été obtenu en une seule étape, suivant la synthèse décrite par G. Fournet⁹. Celle-ci utilise l'hydrolyse du dihydrofuranne **366** en lactol **369** en milieu acide aqueux. Le rendement en produit **367** s'élève à 48 %. L'adduit désiré **367** est cependant accompagné du bis-acétal **368**.

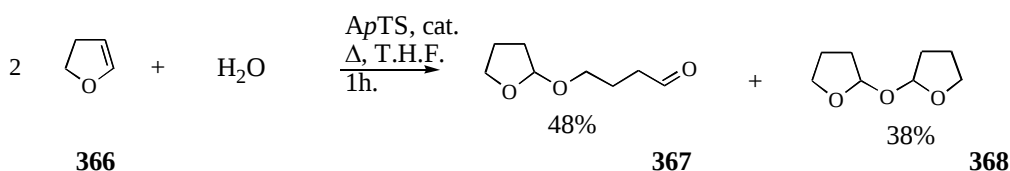


schéma 106

La formation de ces produits peut aisément s'expliquer par le mécanisme décrit dans le schéma 107. L'addition d'eau à **366** fournit l'hémiacétal **369**. L'ouverture de ce lactol **369** est suivie par la réaction d'addition de l'alcool intermédiaire **370** sur le dihydrofuranne

M. Ishida, T. Minami, T. Agawa ; *J. Org. Chem.*, 2067, (44), 1979.

⁹ G. Fournet, *Tetrahedron*, 5821, (44), 1988.

366, conduisant à **367**. Cependant, le lactol **369** peut également réagir, sous conditions acide, avec **366**, formant ainsi le bistétrahydrofurane **368**.

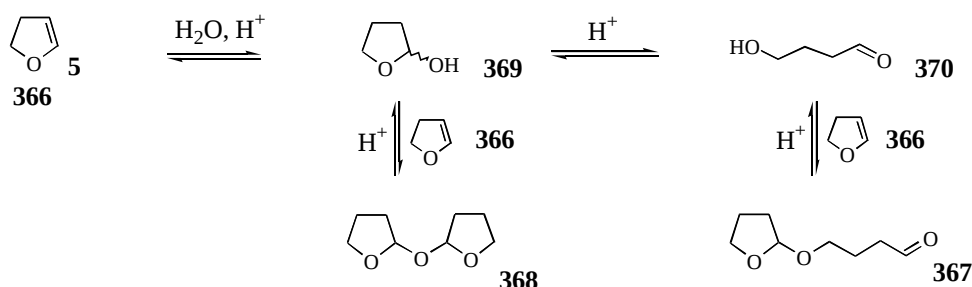


schéma 107

Bien que la production d'un isomère inutile à notre synthèse provoque une perte importante de matière, cette réaction nous a permis d'obtenir en une étape l'aldéhyde désiré avec des rendements satisfaisants.

5.1.2.2 Etape 1 : Couplage avec la cyclohexénone

Nous avons à nouveau investigué la méthodologie décrite par le groupe de Shono, afin d'obtenir, suite à l'élimination oxydative du thioéther, une cyclohexénone α -substituée. Vu sa nucléophilie plus élevée, nous avons choisi l'éthylthiomagnésium, afin de former l'énolate intermédiaire par addition de type Michaël sur la cyclohexénone. Cette fois, l'énolate formé *in situ* a réagi avec l'aldéhyde **367** conduisant à l'adduit **371** avec des rendements moyens, allant de 30 à 60 %. Deux diastéréoisomères **371a** et **371b** ont été isolés dans un rapport de 1 / 1.

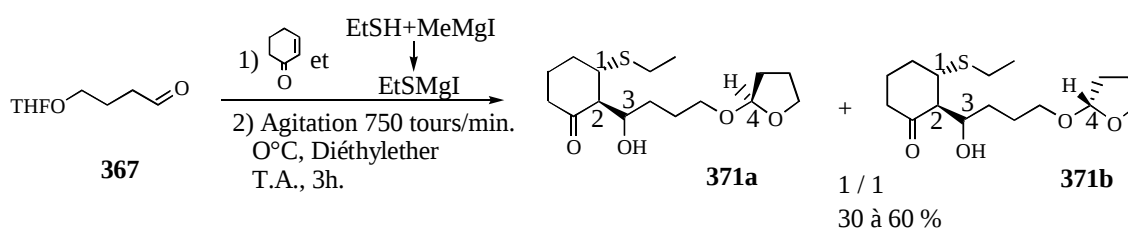


schéma 108

La position relative des substituants en C1 et C2 des produits **371a** et **371b**, déterminée par RMN, s'est révélée être *trans*. La position relative du groupement hydroxyle en C3 par rapport à ces deux chaînes est la même dans les deux composés mais n'a pu être assignée de manière non ambiguë. Les deux diastéréoisomères se différencient donc uniquement par la stéréochimie relative du groupement acétale sur le carbone C4.

Bien que, comme le rappelle le schéma 109, une double liaison viendra substituer les deux centres chiraux C1 et C2 et que le centre stéréogénique en C4 sera supprimé lors du clivage du groupement protecteur acétal, l'obtention de plusieurs diastéréoisomères

pourrait avoir une influence, au niveau de la réaction d'élimination oxydative du thioéther. Nous reviendrons sur ce point un peu plus loin dans ce chapitre.

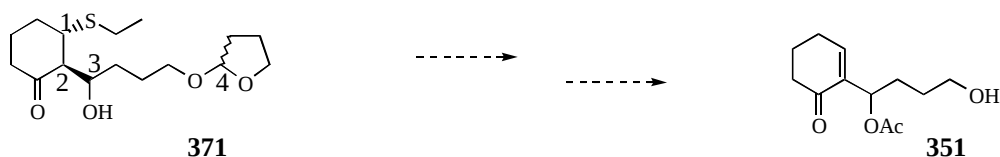


schéma 109

La présence de ces deux isomères s'expliquent par le mécanisme de la réaction de couplage. L'addition de Michaël de l'anion thiolate sur la cyclohexénone conduit à la formation d'un énolate. Cet énolate **375** va réagir avec l'aldéhyde par la face opposée au substituant soufré, afin de minimiser les répulsions stériques. Cette approche va fixer la stéréochimie relative en C2 par rapport au groupement positionné en C1 ; les deux substituants du cycle seront donc positionnés en *trans* l'un par rapport à l'autre, ce qui a été vérifié par l'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton de ces deux composés.

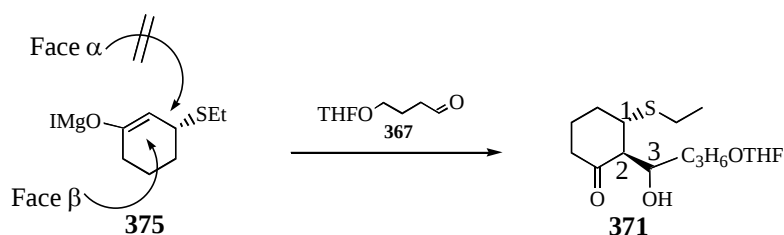
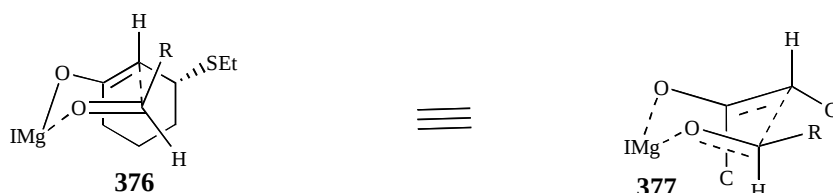


schéma 110

De plus, cette réaction d'aldolisation passe par un état de transition cyclique à six chaînons. La chaîne carbonée du substrat aldéhydique s'oriente de manière à minimiser les interactions stériques avec le cycle préexistant, déterminant la stéréochimie relative en C3. En effet, d'un point de vue stérique la position *anti* sera favorisée pour les groupements R et C dans l'état de transition cyclique à six chaînons, **377**, comme représenté au schéma 111a.



R = chaîne carbonée
C = chaîne carbonée constituant le cycle

schéma 111a

La stéréochimie relative des trois centres chiraux en C1, C2 et C3 étant définie, la différence entre les deux diastéréoisomères provient du centre stéréogénique en C4. Suite à l'étude de réactions subséquentes, des résultats expérimentaux viendront confirmer cette hypothèse¹⁰. Les explications mécanistiques offertes ci-dessus nous permettent de proposer, avec toutes les réserves appropriées, la stéréochimie relative du centre C3, comme indiquée dans le schéma 111b.

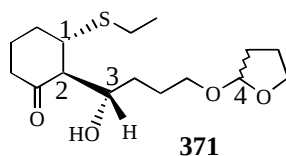


schéma 111b

Les rendements moyens que nous avons obtenus en composés soufrés **371a** et **371b** peuvent être attribués à l'instabilité de ces dérivés sur la silice. En effet, les spectres RMN ¹H des bruts réactionnels suggèrent des rendements bien supérieurs à ceux obtenus après purification sur gel de silice.

Afin de pallier ce problème, une simple alternative de synthèse s'offre à nous. En effet, notre objectif étant de transformer le substrat **356** en énone **379** ou le groupement hydroxy est protégé par une fonction ester ; nous proposons d'introduire cet acétate directement sur le brut réactionnel du substrat **356**, et de former l'intermédiaire **378** qui devrait être plus facilement purifiable, pour conduire *in fine* au même produit **379**, comme l'illustre le schéma 112.

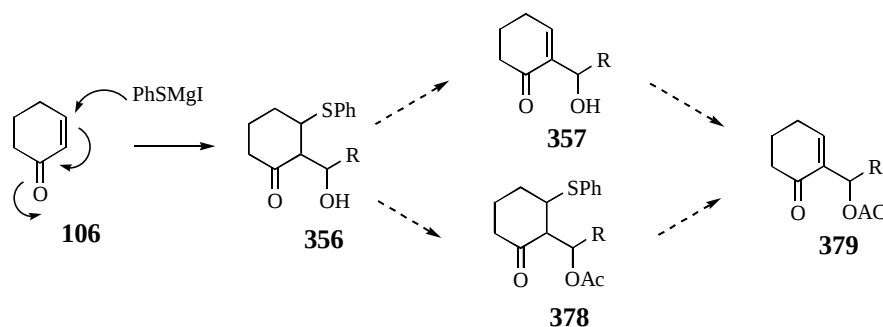


schéma 112

5.1.2.3 Acylation de la fonction hydroxyle secondaire du composé **371**.

La formation de l'alcool **371** a été directement suivie de son acylation avant toute purification. Cette astuce expérimentale nous a permis d'augmenter le rendement global des deux étapes consécutives à 60 % en produit **380**, dans le meilleur des cas. Nous avons effectué l'acylation dans des conditions classiques¹¹, en utilisant le chlorure d'acétyle et la

¹⁰ Voir chapitre 5.1.3 Synthèse du substrat **396**.

¹¹ G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 569, (17), 1978.

pyridine dans le dichlorométhane, avec une agitation mécanique, afin de garantir une meilleure homogénéité du mélange.

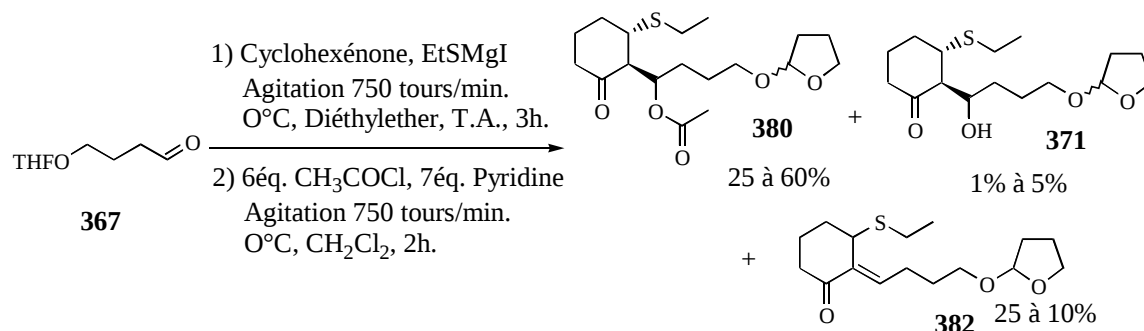


schéma 113

Nous avons récupéré après purification, l'alcool **371** qui peut être acylé en **380**, ainsi que le composé **382** avec des rendements pouvant atteindre 25 %.

La présence de ce composé **382** s'expliquerait par la déshydratation du produit **371**, ou par l'élimination du groupement acétate du composé **380** ; deux réactions secondaires fréquentes qui ont pour force motrice la formation d'une double liaison conjuguée au groupement cétonique.

Afin de comparer les deux approches, nous avons également procédé à une acylation des alcools **371a** et **371b**, après purification sur gel de silice, en utilisant un excès de chlorure d'acétyle dans la pyridine à 0°C durant cinq heures. Cette réaction nous a permis d'obtenir les produits **380a** et **380b** en rapport 1 / 1 avec un rendement de 83 %.

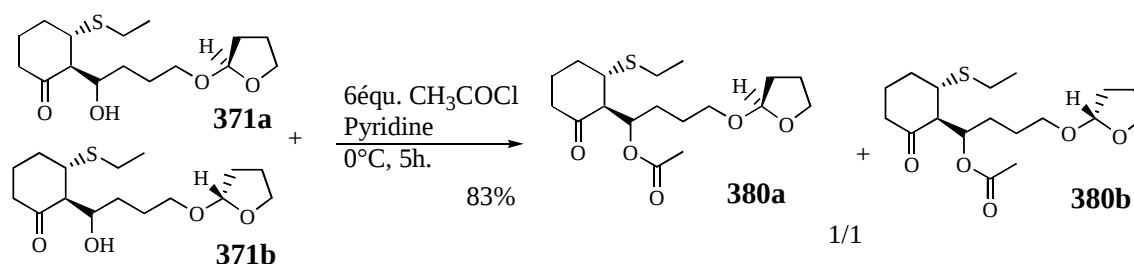
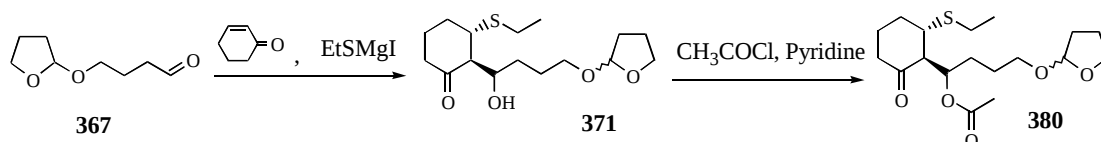


schéma 114

L'acylation des composés **371** purs s'effectue donc avec de bons rendements. La stratégie « one-pot » nous a cependant permis d'améliorer légèrement le rendement global de cette séquence, de 45 à 60 %.



Rendement global avec purification de l'alcool **371**: 20 % à 45 %

Rendement global sans purification de l'alcool **371**: 25 % à 60%

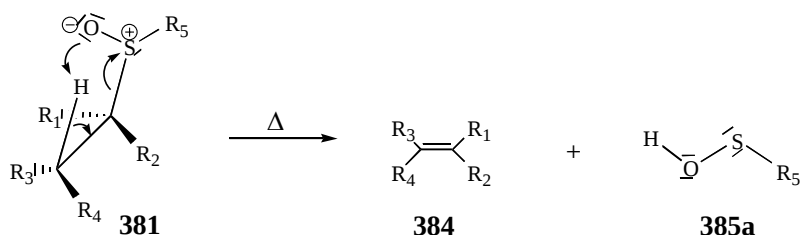
schéma 115

Ayant obtenu les acétates **380** désirés, nous nous sommes donc tournés vers l'étude de l'élimination oxydative du substituant soufré.

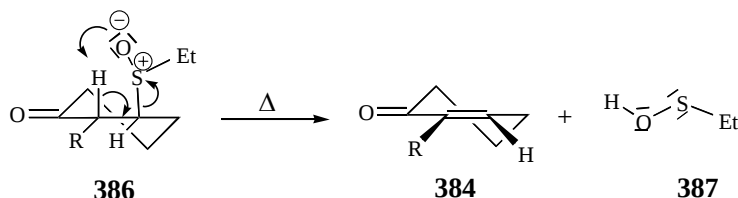
5.1.2.4. Etape 2 : Elimination oxydative du groupement thioéther

L'élimination oxydative du groupement thioéther peut s'effectuer sous diverses conditions. L'atome de soufre peut être oxydé en sulfone¹² ou en sulfoxyde¹³ qui peuvent être éliminés soit sous conditions basiques, soit sous pyrolyse. L'élimination de groupements sulfoxydes procurant une méthode de synthèse de structures oléfiniques a été développée par Trost¹⁴ dès les années 70. Nous nous sommes tournés vers l'utilisation des sulfoxydes, et non des sulfones, étant donné que l'élimination des sulfoxydes s'effectue suivant un mécanisme *syn*^{15,13} - par pyrolyse - alors que l'élimination des sulfones s'effectue selon un mécanisme *trans*¹⁶. Le mécanisme *syn*, représenté au schéma 116, est adapté à la stéréochimie relative des composés soufrés **371** et **380** obtenus auparavant. De plus, la vitesse d'oxydation des sulfoxydes¹⁷ en sulfones étant plus lente que la vitesse d'oxydation des sulfures en sulfoxydes, la formation des sulfoxydes ne pose en général aucun problème.

Principe général de la *Syn* élimination des sulfoxydes par pyrolyse:



Application de cette *Syn* élimination sur nos composés cycliques:



¹² A. Colter, R. Miller ; *J. Org. Chem.*, 1898, (14), **1971**.

¹³ C.H. Depuy, W. King ; *Chem. Rev.*, 431, (60), **1960**.

C.A. Kingsbury, J. Cram ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1810, (82), **1960**.

¹⁴ B.M. Trost, A.J. Bridges ; *J. Org. Chem.*, 2014, (40), **1975**.

¹⁵ Hofmann, Wallace, Schrievesheim ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1561, (86), **1964**.

T. Yoshimura, E. Tsukurimichi, Y. Iizuka, H. Mizuno, H. Isaji, C. Shimasaki ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1891, (62), **1989**.

¹⁶ A. Colter, R. Miller ; *J. Org. Chem.*, 1898, (36), **1971**.

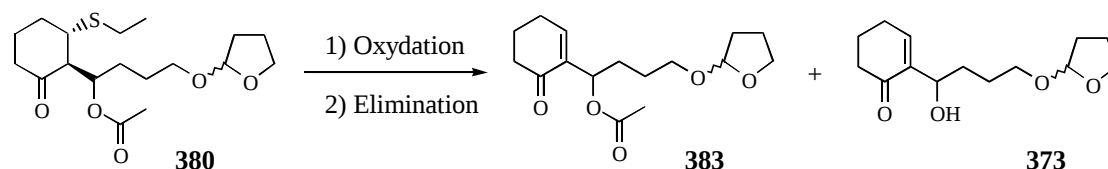
¹⁷ J. March ; *Advance Organic Chemistry*, Fourth Edition, 1202, **1992**.

schéma 116

Le mécanisme impliqué nécessite que le groupement thioéther et la chaîne carbonée soient positionnés en *trans* l'un par rapport à l'autre sur la cyclohexanone. Cette stéréochimie étant celle des composés **371** et **380**, l'élimination devrait s'effectuer dans ces conditions.

De nombreux oxydants¹⁸ tels que l'eau oxygénée, l'acide peracétique, l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque, le periodate de sodium, l'acide nitrique ou encore l'ozone permettent, dans des conditions appropriées, d'obtenir sélectivement un sulfoxyde à partir d'une fonction thioéther.

Nous avons tout d'abord testé l'utilisation de l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque¹⁹, et du periodate de sodium²⁰, suivie d'une pyrolyse. Les conditions réactionnelles présentées dans le tableau ci-dessous ont permis la transformation du composé **371** en deux produits de type cyclohexénone α -substituée **383** et **373**, mais avec des rendements assez faibles.



Oxydant	Solvant	T°C / Temps	Reflux	383	373
1,05 éq. NaIO ₄	THF / H ₂ O	4°C / 17h	/	8%	2%
1,05 éq. NaIO ₄	THF / H ₂ O	4°C / 17h	CCl ₄ ; 76°C / 4,5h	19%	5%
1,05 éq. NaIO ₄	THF / H ₂ O	4°C / 17h	CCl ₄ ; 76°C / 12h	22%	5%
1 éq. <i>m</i> -CPBA	Dichlorométhane	0°C / 1h	CH ₃ C ₆ H ₅ ; 100°C / 4h	5%	1%

schéma 117

Bien qu'un petit pourcentage d'élimination spontanée du sulfoxyde, suite à l'utilisation de NaIO₄ à froid, soit observé ; la pyrolyse du sulfoxyde mène à un rendement global n'atteignant pas 30 %. Quant à l'utilisation du *m*-CPBA, elle s'est également soldée par un échec encore plus probant, le rendement étant inférieur à 10 %.

Etant donné que ces résultats n'étaient pas liés à un manque de réactivité du sulfoxyde, aucun réactif n'étant récupéré, mais bien à la production d'une série de composés sous forme d'un mélange intraitable ; nous avons supposé que les faibles rendements pouvait être attribué à l'acidité du mélange réactionnel.

En effet, l'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone du mélange réactionnel brut indique la présence de nombreux signaux oléfiniques,

¹⁸ Pour une revue de la littérature voir : M. Madesclaire ; *Tetrahedron*, 5459, (42), **1986**.

¹⁹ M. Ishida, T. Minami, T. Agawa, *J.Org. Chem.*, 2067, (44), **1979**.

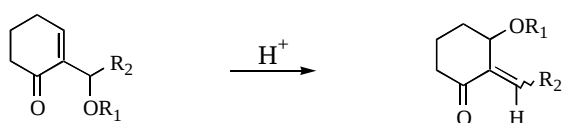
N. Ono, H. Miyake, A. Kaji ; *Synthesis*, 1003, **1981**.

²⁰ N. Leonard, C. Johnson ; *J.Org. Chem.*, 282, **1962**

autres que ceux appartenant à **383** et **373**. Nous n'avons cependant pas pu isoler ces différents produits.

La sensibilité de nos substrats **371** et **380** conduisant aux oléfines exocycliques **382** correspondantes (voir schéma 113, p. 65) a déjà été décrite au paragraphe 5.1.2.3.

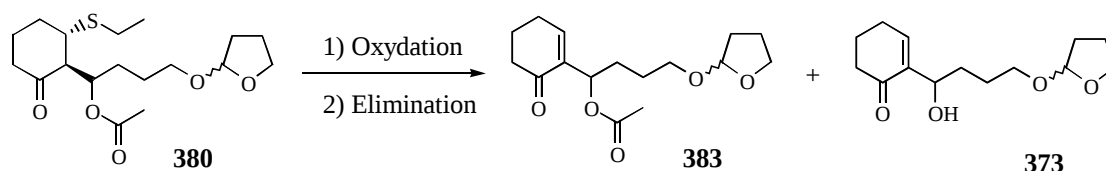
De plus, P. Giles²¹ a démontré que les substrats de type **388** se réarrangeraient dans des conditions acides en produits **389**. Il est donc possible que **383** et **373** subissent également ce type de transformation et génèrent les oléfines exocycliques **390** et **391** respectivement.



Réactif	R ₁	R ₂	Produits	
388	H	CH ₃	389	conversion prouvée
383	COCH ₃	C ₃ H ₆ OTHF	390	conversion supposée
373	H	C ₃ H ₆ OTHF	391	conversion supposée

schéma 118

Afin de pallier à ce réarrangement indésirable, nous avons réitéré les réactions d'oxydation en présence d'un mélange tampon et les éliminations thermiques en présence d'une base.



Oxydant	Solvant	Tampon	T°C / Temps	Reflux	383	373
1,05éq. NaIO ₄	THF/H ₂ O	NaH ₂ PO ₄ /K ₂ HPO ₄ pH=8-9	0°C / 0,2h	/	5%	1%
1,05éq. NaIO ₄	THF/H ₂ O	NaH ₂ PO ₄ /K ₂ HPO ₄ pH=7	0°C / 3h	/	6%	2%
1,05éq. NaIO ₄	THF/H ₂ O	NaH ₂ PO ₄ /K ₂ HPO ₄ pH=7	0°C / 3h	CH ₂ Cl ₂ ; 40°C / 0,3h K ₂ CO ₃	8%	2%
1,05éq. NaIO ₄	THF/H ₂ O	NaH ₂ PO ₄ /K ₂ HPO ₄ pH=7	0°C / 3h	CCl ₄ ; 76°C / 3h ; K ₂ CO ₃	15%	4%
1,05 q. NaIO ₄	THF/H ₂ O	pH=4	4°C / 17h	CCl ₄ ; 76°C / 3h ; K ₂ CO ₃	12%	3%

schéma 119

²¹ P. Giles , Rapport de Post-Doctorat non publié, Université Catholique de Louvain, Laboratoire du Professeur I.E. Markò, Louvain-La-Neuve, Belgique, **1995**.

Toutefois, après analyse des résultats obtenus suite à l'oxydation effectuée en présence d'un mélange tampon, il s'est avéré que le rendement obtenu dans ces conditions ne différait pas de celui observé en l'absence de ce tampon, c'est-à-dire à pH = 4. La présence de K_2CO_3 lors de l'élimination du sulfoxyde par pyrolyse ne s'est pas avérée synthétiquement intéressante.

Les conditions réactionnelles optimales, c'est-à-dire l'oxydation au $NaIO_4$ à pH = 4, suivie de l'élimination au reflux du CCl_4 durant 12h, nous ont donc permis d'isoler le produit **383** avec un rendement d'approximativement 20 %.

Le complexe urée / eau oxygénée²², en présence d'anhydride phtalique (- Substrat / complexe Urée - eau oxygénée / Anhydride Phtalique : 1 / 4 / 2 -) a été employé pour oxyder sélectivement des groupements thioéthers fortement encombrés, en sulfoxydes. L'utilisation de ce mélange oxydant sur le composé **380** a fourni directement l'alcool **351**. Ce réactif a donc permis d'isoler en une seule étape le produit issu de l'élimination oxydative du thioéther suivie de la déprotection du groupement THF. Toutefois, divers essais d'optimisation de cette réaction n'ont cependant jamais permis de dépasser 7 % de rendement.

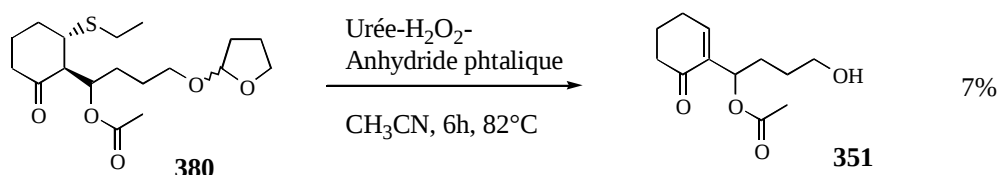


schéma 120

Parallèlement à ces essais, nous avons également testé ces diverses conditions réactionnelles sur l'alcool **371**. Dans ce cas, c'est l'utilisation du *m*-CPBA qui nous a conduit à la formation de la cyclohexénone α -substituée **373**. Cependant, nous n'avons jamais pu obtenir ce produit avec un rendement supérieur à 31%.

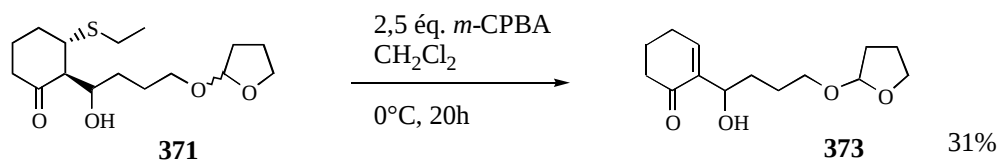


schéma 121

L'oxydation utilisant le mélange, urée-eau oxygénée-anhydride phtalique, a également fourni la molécule **373** avec un rendement similaire de 26 %. Dans ce cas, le produit secondaire **392**, issu du clivage du groupement protecteur THF, a également été isolé avec un rendement de 25 %.

²² R. Balicki, L. Kaczmarek, P. Nantka-Namirski ; *Liebigs Ann. Chem.*, 883, **1992**.
M. Cooper, H. Heaney, A. Newbold, W. Sanderson ; *Synlett*, 533, **1990**.

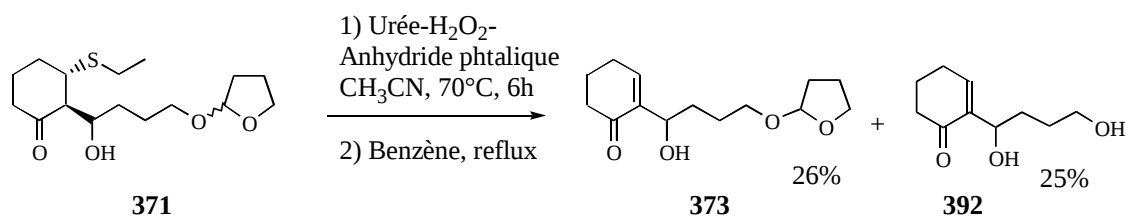


schéma 122

L'alcool **373** a ensuite été transformé en produit acylé **383** par un excès de chlorure d'acétyl en présence de pyridine, à 0°C, dans le dichlorométhane, avec un faible rendement de 31 %.

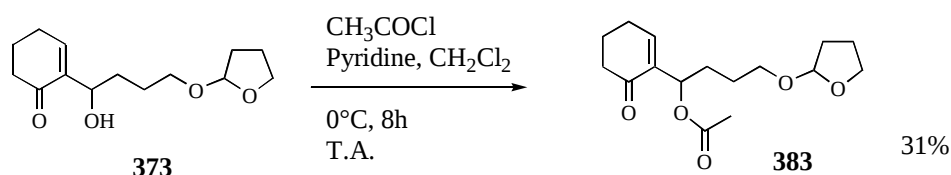


schéma 123

Afin d'aboutir au produit **383**, nous avons effectué la réaction d'élimination oxydative du thioéther à partir des composés **371** et **380**. Cependant, quelque soit l'approche utilisée, le rendement global des réactions menant de **367** à l'adduit désiré **383** n'a pas dépassé 10 %. Si l'oxydation de **371** nous a permis d'isoler directement l'énone **373** avec un rendement moyen, son acétylation subséquente a conduit à des résultats peu satisfaisants. De même, l'élimination oxydative du groupe thioéther de **380** a été particulièrement ardue et seules de faibles quantités du produit recherché ont été obtenues.

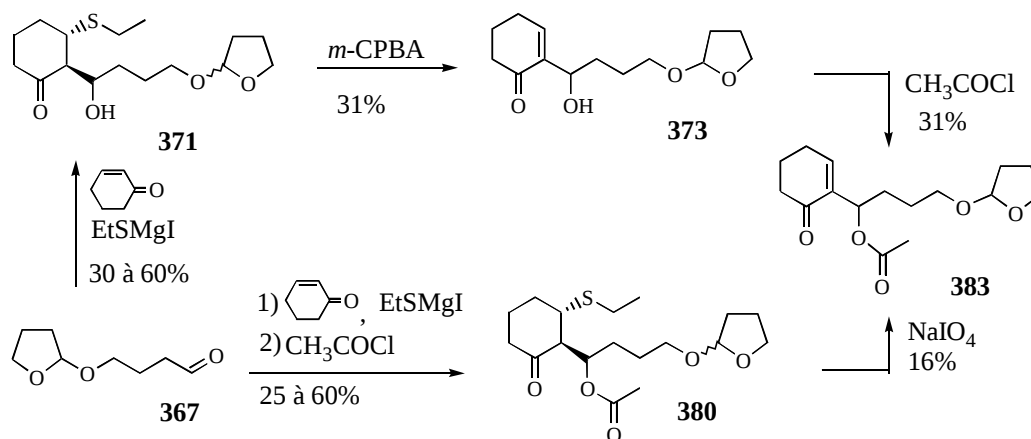


schéma 124

La présence de nombreux produits secondaires dans ces réactions d'élimination rend difficile toute interprétation mécanistique pouvant expliquer ces médiocres rendements.

Cependant, une explication plausible pourrait être basée sur la présence de deux épimères au niveau de l'atome de soufre. En effet, l'oxydation du sulfure **371** ou **380** peut conduire aux deux sulfoxydes diastéréoisomères **393** et **394** (schéma 125). Lorsque l'oxygène du sulfoxyde est correctement positionné pour permettre l'élimination en syn du proton adjacent, la chaîne carbonée attachée au sulfoxyde peut se retrouver soit à l'extérieur du cycle, isomère **393**, soit au dessus du cycle, isomère **394**. Nous pensons que les interactions stériques présentes dans cette dernière situation ralentissent l'élimination.

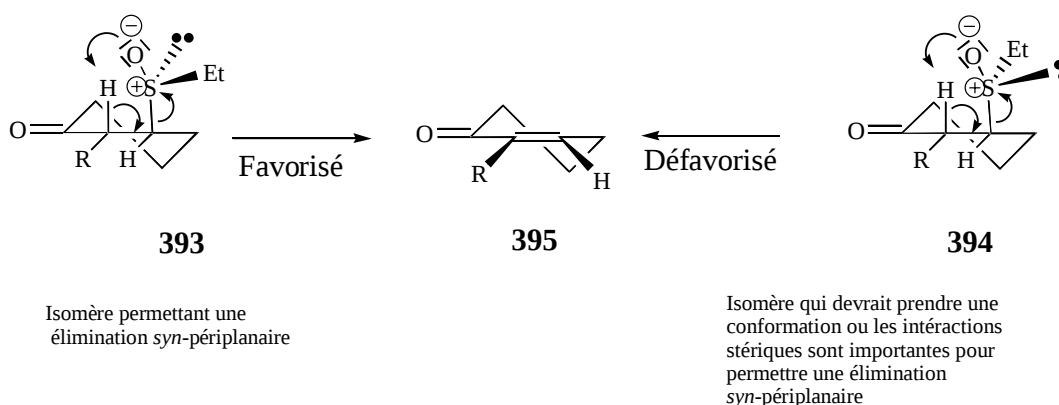
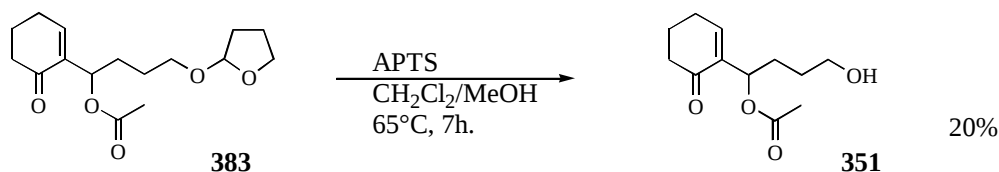


schéma 125

Cette réflexion suggère donc que la méthodologie de Shono, bien développée pour des substrats linéaires, n'était pas un choix judicieux pour la synthèse de cyclohexénones substituées.

5.1.3. Etude du clivage du groupement protecteur acétal

Ayant obtenu l'énone **383**, il nous restait à déprotéger l'alcool primaire et à l'oxyder en aldéhyde correspondant. Cet alcool **351** avait déjà été isolé avec un rendement médiocre, lors du traitement de **380** par le complexe urée- H_2O_2 en présence d'anhydride phthalique. Diverses tentatives de clivage du groupement THF, utilisant des conditions acides (NH_4Cl / APTS²³ / MeOH, PPTS²⁴ / EtOH, $\text{Me}_2\text{BBR}^{25}$), n'ont conduit qu'à des mélanges intraitables de produits. Seule l'utilisation de l'APTS nous a permis d'améliorer légèrement le résultat. L'obtention du composé **351**, via l'utilisation de l'acide *para*-toluènesulfonique dans le dichlorométhane en présence de méthanol, n'a cependant pas dépassé 20 % de rendement.



²³ E. Corey, H. Niwa, J. Knolle ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, (100), **1978**.

²⁴ M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. Grieco ; *J. Org. Chem.*, 3772, (42), **1977**.

F. Freeman, D. Kim ; *J. Org. Chem.*, 1722, (57), **1992**.

²⁵ Y. Guindon, H. Morton, C. Yoakim ; *Tetrahedron Lett.*, 3969, (24), **1983**.

schéma 126

Nous avons testé ces mêmes conditions de déprotection sur le substrat **380**. Cependant, aucune de ces méthodes ne nous a permis d'isoler le composé **396**. Au cours de cette étude, notre laboratoire a publié une méthode originale²⁶ de clivage du groupement protecteur THF, qui s'est avérée parfaitement applicable à notre cas. Celle-ci nous a permis d'isoler le composé **396** avec un rendement proche de 70 %. Il s'agit de l'utilisation de nitrate de Cérium (IV) ammonium (CAN), dans l'acétonitrile, à 65°C. Notre laboratoire a montré par des analyses voltampérométriques que le cérium joue simplement un rôle d'acide de Lewis. En effet, aucune modification de son étage d'oxydation n'a été observée. Contrairement aux autres acides, l'utilisation du CAN nous a fourni le substrat **396** dans un bon rendement. Il nous restait alors à étudier l'élimination oxydative du groupement thioéther à partir du substrat **396**, mais entre temps, une solution plus prometteuse s'était offerte à nous.

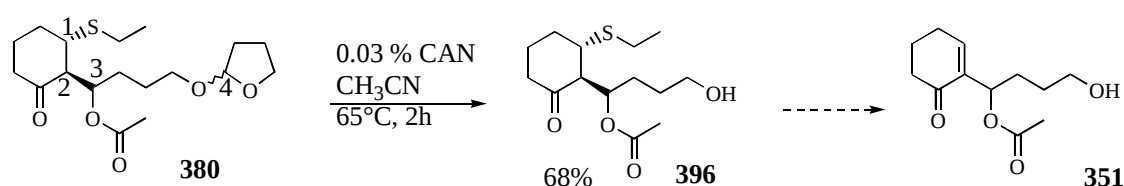


schéma 127

Il faut remarquer que le produit **396** a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. L'isolement de **396** sous la forme d'un seul isomère, alors que trois des quatre centres chiraux existant sur le composé **380** sont toujours présents, permet de confirmer expérimentalement que les deux diastéréoisomères isolés pour les composés **371** et **380** se différencient uniquement sur base du centre stéréogénique en C4.

5.1.4 Oxydation de la fonction alcool primaire

La méthode d'oxydation des alcools en aldéhydes mise au point par Corey²⁷, et utilisant le pyridiniumdichromate dans le dichlorométhane, nous a permis d'isoler le composé désiré **345** avec un rendement de 39 %. Un peu de produit de départ **351** est également récupéré, permettant par réitération d'améliorer le rendement.

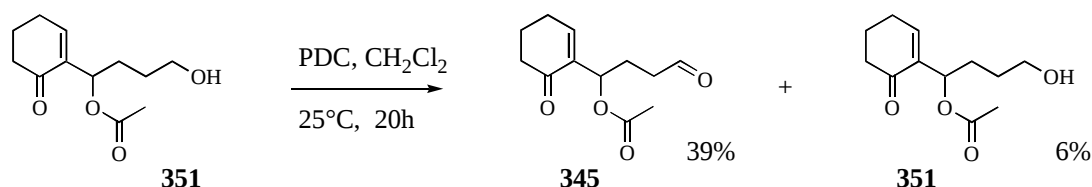


schéma 128

Cette dernière transformation clôture la séquence réactionnelle que nous nous étions fixée afin d'atteindre le premier objectif de notre travail, à savoir l'énone α -substituée **345** qui possède la structure requise pour étudier la cyclisation réductrice intramoléculaire.

²⁶ I.E. Markó, A. Ates, B. Augustyns, A. Gautier, Y. Quesnel, L. Turet and M. Wiaux ; *Tetrahedron Letters*, 5629, (40), **1999**.

²⁷ J. Corey, G. Schmidt ; *Tetrahedron Lett.*, 399, (5), **1979**.

5.1.5 Conclusions

La méthode de greffage en deux étapes d'un aldéhyde en position α sur la cyclohexénone, présentée dans ce chapitre, nous a permis d'isoler l'adduit **383** qui est un intermédiaire clef dans notre approche méthodologique vers les systèmes bicycliques fusionnés. Après déprotection et oxydation de la fonction hydroxyle terminale, nous avons pu obtenir l'aldéhyde **345** sur lequel les cyclisations réductrices intramoléculaires devaient être testées. Cependant, les rendements variant de médiocres à moyens durant cette séquence de cinq étapes, nous avons abandonné cette approche et nous nous sommes tournés vers une autre séquence bien plus efficace. Ce travail fait l'objet du chapitre suivant.

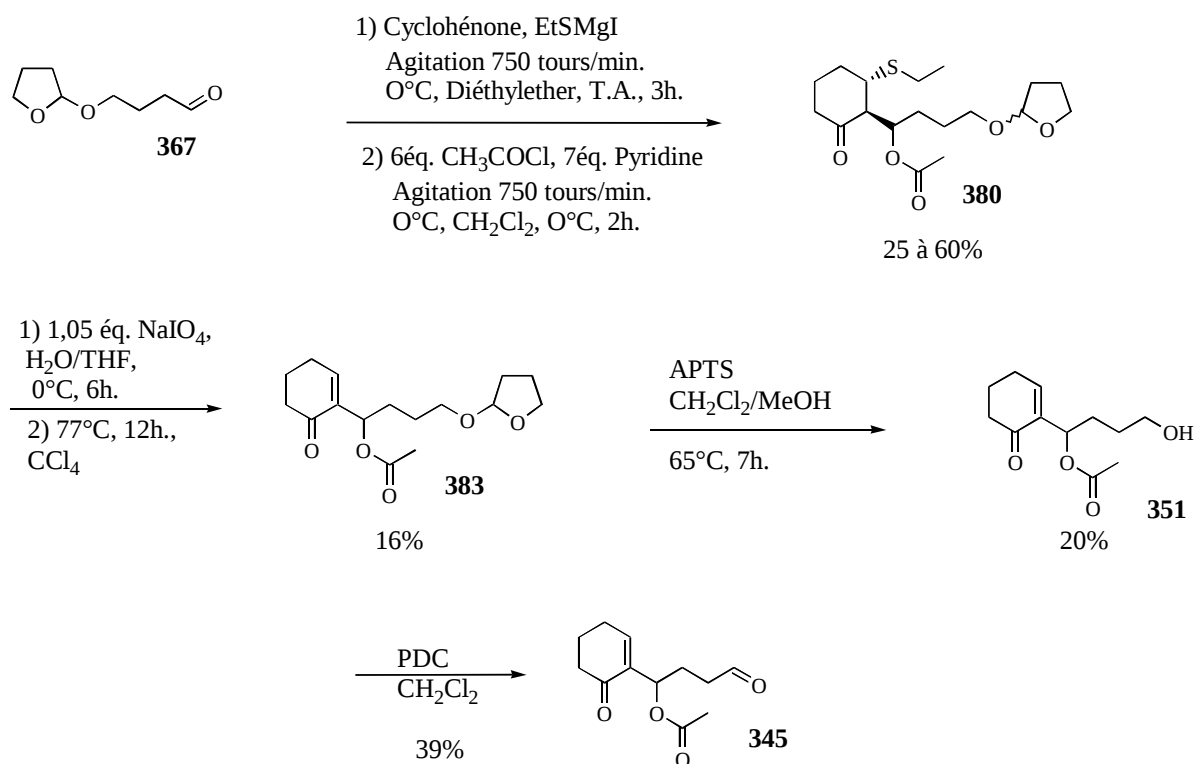


schéma 129

5.2. Application de la réaction de Nozaki

Suite aux résultats peu satisfaisant obtenus précédemment, nous avons décidé d'utiliser une autre méthode de couplage d'une chaîne latérale en position α sur une énone. Nous avons opté pour la technique en une seule étape présentée par le groupe de H. Nozaki²⁸ et décrite précédemment. Ce groupe a employé l'iodure de diéthylaluminium, nucléophile mou d'une part et acide de Lewis dur d'autre part, pour former par addition [1,4] de l'ion iodure sur la fonction énone, un énolate d'aluminium qui peut réagir avec un électrophile tel qu'un aldéhyde. L'avantage de cette approche est de fournir un intermédiaire iodé de type **406** qui élimine spontanément l'acide iodhydrique, régénérant ainsi la fonction énone de départ. Cette réaction a attiré notre attention car le groupe de Nozaki l'a appliquée à la synthèse de cyclohexénones α -substituées. Afin de nous familiariser avec cette réaction, dont les conditions expérimentales sont un peu délicates au vu de l'aspect pyrophorique du réactif, nous avons effectué un couplage entre deux substrats décrits par Nozaki. Nous avons reproduit la synthèse de la 2-hydroxyéthylcyclohexénone et ce avec 72 % de rendement ; un résultat proche des 81 % annoncés par les auteurs.

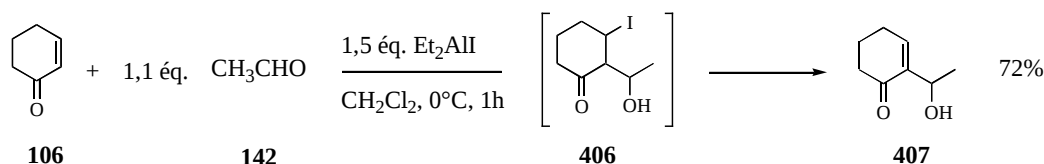
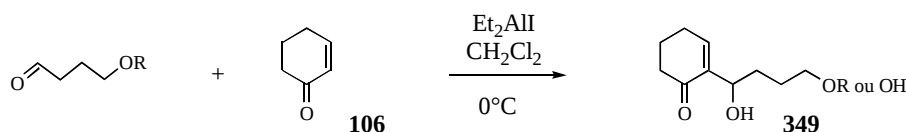


schéma 131

5.2.1 Introduction

Les aldéhydes **360** et **367** précédemment synthétisés, ont été engagés dans la réaction de couplage de Nozaki. Bien que cette condensation requière des électrophiles peu sensibles aux acides de Lewis, nous avons espéré que l'étape d'aldolisation s'effectuerait plus rapidement que la décomposition des aldéhydes de départ. Hélas, un mélange intraitable de produits a été obtenu duquel l'adduit **349** n'a pu être isolé.



Réactif	R	Rendement
360	CH ₂ Ph	mélange intraitable, 0 %
367	THF	mélange intraitable, 0 %

schéma 132

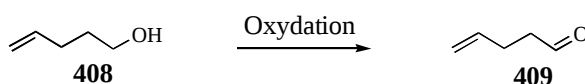
Nous avons attribué cet échec à la sensibilité des réactifs vis-à-vis de l'iodure de diéthylaluminium, un acide de Lewis puissant, et avons décidé d'utiliser des aldéhydes plus stables dans ces conditions réactionnelles. Notre choix s'est tourné vers le penténal

²⁸ A. Itoh, S. Osawa, K. Oshima, H. Nozaki ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 274, (54), 1981

409 dont la fonction oléfinique terminale pouvait nous fournir l'aldéhyde **345** désiré par clivage oxydatif.

5.2.2 Synthèse du penténal

Diverses méthodes de préparation du penténal ont été décrites dans la littérature, entre autre, l'oxydation de l'alcool correspondant **408**. L'oxydation du penténol par le pyridinium dichromate²⁹ dans le dichlorométhane, à 0°C ; ne nous a fournit que des traces de penténal **409**. Nous avons ensuite testé les conditions d'oxydation de Swern³⁰. Toutefois, les rendements n'ont pas dépassé 3 %.



Conditions réactionnelles :	409
PDC (1,5 éq.), 408 2 10 ⁻¹ M dans CH ₂ Cl ₂ , T.A., 24h	0 %
PDC (3 éq.), 408 2 10 ⁻² M dans CH ₂ Cl ₂ , T.A., 3h	Traces
DMSO (2 éq.) / (COCl) ₂ (1,1 éq.) / Et ₃ N (5 éq.), CH ₂ Cl ₂ , -60°C	3 %

schéma 133

Bien que cette méthode ait été décrite dans la littérature pour l'obtention de **409**, les auteurs³¹ qui l'utilisent mentionnent la difficulté d'isoler le penténal à partir de l'alcool **408** avec de bons rendements. En effet, ceux-ci sont variables et ne dépassent pas 30 à 50 %. Au vu de cette remarque et de nos résultats, nous n'avons donc pas persévéré dans cette voie et nous nous sommes tournés vers une autre alternative de synthèse. Montgomery³² propose une séquence réactionnelle en deux étapes impliquant la formation intermédiaire de l'allylvinyléther qui est ensuite transformé en penténal **409** par un réarrangement de Claisen³³.

Suivant cette méthode, nous avons effectué la condensation à 90°C, de l'alcool allylique **410** avec le vinyl éther **411**, en présence d'acétate de mercure. Ce réactif catalyse la *trans*-vinylation entre **410** et **411**, selon le mécanisme décrit dans le schéma 134. La distillation de **414** au fur et à mesure de sa synthèse permet, selon la loi de Lechatelier, de déplacer ces équilibres en faveur de la formation du produit. Le vinyléther **414** étant extrêmement volatile, les essais de synthèse nous ont conduit à utiliser un réfrigérant et un ballon récolteur maintenu à la température de -30°C pour permettre la condensation de ce produit **414**. Dans ces conditions, l'allylvinyl éther **414** est obtenu avec un rendement de 39 %.

²⁹ E.J. Corey, G. Schmidt ; *Tetrahedron Lett.*, 399, (5), **1979**

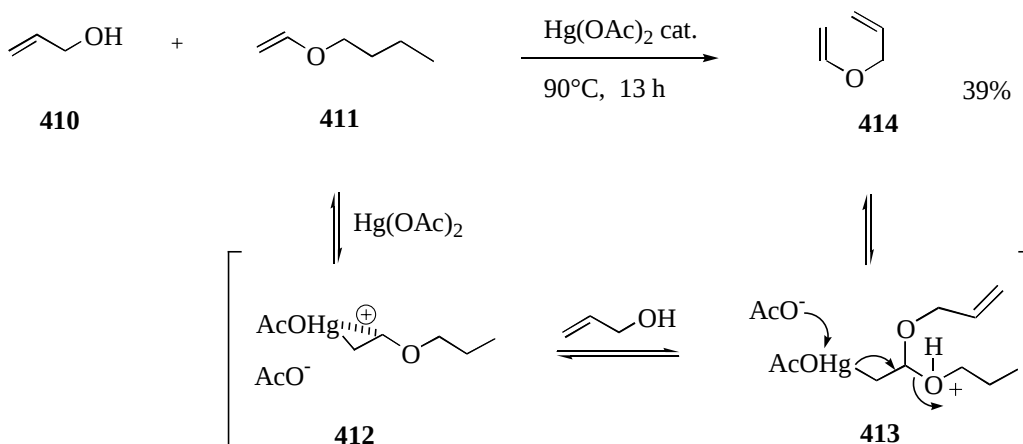
³⁰ J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, 165, **1981**. D. Swern ; *Tetrahedron*, 1651, (34), **1978**.

³¹ B.T. Lotz, M.J. Miller ; *J. Org. Chem.*, 618, (58), **1993**.

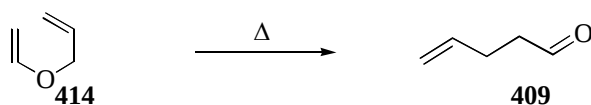
R.M. Coates, P.D. Senter, W.R. Baker ; *J. Org. Chem.*, 3597, (47), **1982**.

³² M. Montgomery ; *J. Am. Chem. Soc.*, 6556, (25), **1967**.

³³ J.B. Bennett ; *Synthesis*, 589, **1977**. S.J. Rhoads, N.R. Raulins ; *Org. React.*, 1, (22), **1975**.



Ayant obtenu le substrat **414**, nous avons ensuite testé le réarrangement sigmatropique [3,3] de type Claisen, sous conditions thermiques, afin d'isomériser l'allyl vinyl éther **414** en penténal **409**. Nous avons réalisé cette pyrolyse du substrat **414** sous pression, dans des tubes scellés. En effet, la pyrolyse à pression atmosphérique ne s'est pas avérée concluante. Ces différents essais, présentés au schéma 135, n'ont permis d'isoler que de très faibles quantités de penténal.

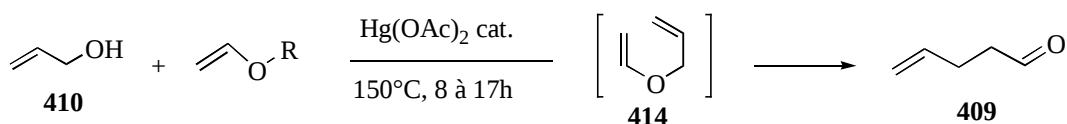


Conditions réactionnelles :	Rendement 409
Pression atmosphérique, 140°C, 5h	Traces
Ampoules scellées, 135°C, 6h	Traces
Ampoules scellées, 145°C, 10h	10 %
Ampoules scellées, 145°C, 4 jours	Dégradation

schéma 135

Nous avons également testé la pyrolyse *in situ* de l'intermédiaire allylvinyléther **414** en montant la température du mélange réactionnel à 150°C. Cet essai, qui semblait prometteur d'après le suivi du mélange brut réactionnel, n'a cependant fourni le penténal pur qu'avec 5 % de rendement. Nous avons, entre autre, attribué ce résultat à la difficulté de séparer le penténal **409** du vinyléther **411**. Pour faciliter cette séparation, nous avons alors décidé d'utiliser un équivalent synthétique de **411** de masse moléculaire importante, à savoir l'éther divinyltriéthylène glycol **415**. Ce réactif nous a permis, dans des conditions réactionnelles équivalentes, d'optimiser la synthèse du penténal à 66 % (schéma 136). En conclusion, bien que nous n'ayons pu réitérer la synthèse décrite dans la littérature^{32et34} ; des modifications au niveau des réactifs ainsi qu'au niveau expérimental, nous ont permis d'aboutir à la préparation du penténal avec de bons rendements.

³⁴ W. Watanabe, L. Conlon ; *J. Am. Chem. Soc.*, 2828, (79), 1957.
H. Watanabe ; *J. Am. Chem. Soc.*, 6556, (6), 1967



Réactif	R	Rendement 409
411	CH ₃ (CH ₂) ₃	5 %
415	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CHCH ₂	66 %

schéma 136

L'utilisation de l'éther divinyltriéthylèneglycol **415**, comme réactif et solvant, supprime la codistillation des produits. Le penténal est distillé après complétion de la réaction et piégé dans l'azote liquide pour limiter son évaporation.

5.2.3 Application de la Nozaki

Nous avons appliqué la méthode de Nozaki au couplage du penténal **409** à la cyclohexénone, en présence d'iodure de diéthyl aluminium, dans le dichlorométhane, à 0°C. Dans le meilleur des cas, un rendement de 86 % en 2-(1-Hydroxy-4-pentenyl)-2-cyclohexen-1-one **418** est obtenu. Il est important de souligner qu'un bon rendement en produit **418** nécessite un contrôle strict des conditions réactionnelles. Afin d'obtenir des rendements de l'ordre de 80 % en adduit, il est important de contrôler la température interne du milieu réactionnel. Au vu du caractère exothermique de la réaction, l'addition de l'iodure de diéthyl Aluminium doit se faire de manière à conserver une température de 0°C. Nous avons également mis en évidence l'importance d'effectuer, à 0°C, l'adjonction de la solution acide aqueuse permettant de libérer la fonction alcool du sel d'aluminium. Les rendements précités ont été obtenus en refroidissant cette solution acide à 0°C, préalablement à sa lente addition.

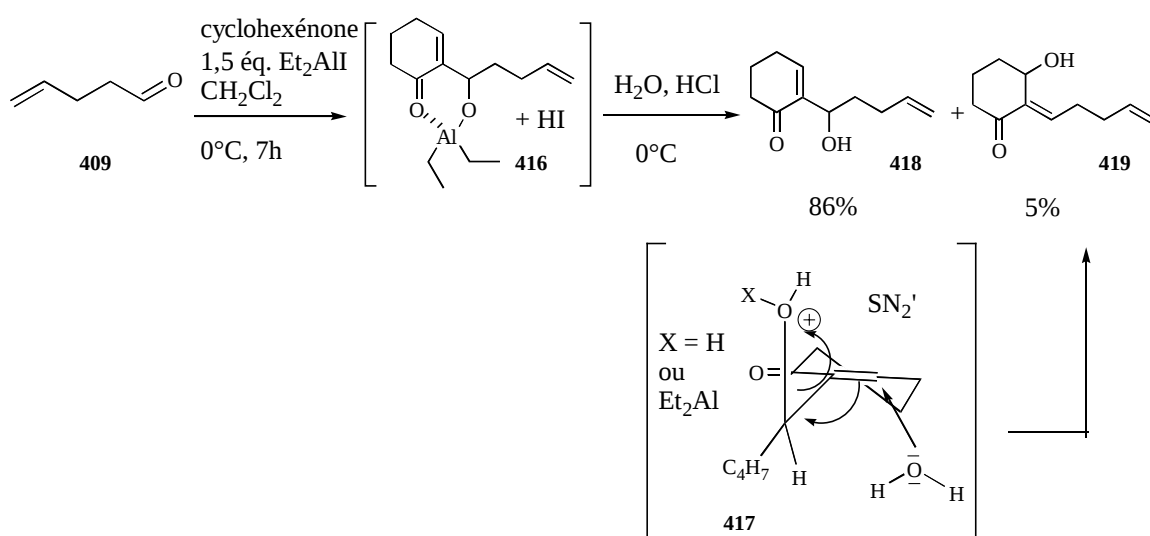


schéma 137

Au cours de cette réaction, nous avons également isolé en faible proportion l'isomère **419**. Celui-ci peut provenir soit, de l'isomérisation de l'alcool **418** en milieu acide ; soit, d'une réaction du sel d'aluminium **416**. En effet, l'alkoxyaluminium **416** est traité par une solution acide aqueuse pour générer la fonction alcool **418**. Dans ces conditions, l'élimination de l'hydroxyde d'aluminium peut être provoquée par l'attaque nucléophile d'une molécule d'eau en position γ , c'est-à-dire sur la double liaison endocyclique ; cette substitution nucléophile de type SN_2' conduit à l'isomère **419**. De même, l'alcool **418**, une fois formé, se trouve en présence d'un milieu acide ; ce mélange réactionnel peut provoquer l'isomérisation de **418** en substrat **419**. La stéréochimie de la double liaison de **419** a été étudiée sur des substrats similaires, obtenus par réarrangements des adduits de Baylis-Hillman, par le groupe de Basavaiah³⁵.

L'utilisation de l'iodure de diéthylaluminium nous a donc permis de fonctionnaliser la cyclohexénone en position α , par réaction directe avec le penténal **409**. Cette méthode s'est avérée très efficace et nous a permis d'obtenir, en une seule étape, le composé **418** désiré.

5.2.4 Acylation de la fonction hydroxyle du substrat **418**

L'acylation du composé **418**, dans les conditions classiques utilisant le chlorure d'acétyle en présence de pyridine, nous a donné 86 % de rendement en produit **420**. Cependant, désireux d'obtenir les meilleurs rendements possibles, nous avons testé une méthode plus moderne d'acylation de la fonction hydroxyle. Cette variante utilise le triflate de scandium³⁶, commercialement accessible, qui catalyse, à température ambiante, la réaction d'acylation des alcools par l'anhydride acétique. L'utilisation de ce réactif nous a permis d'obtenir **420** avec un rendement quasi quantitatif (99 %).

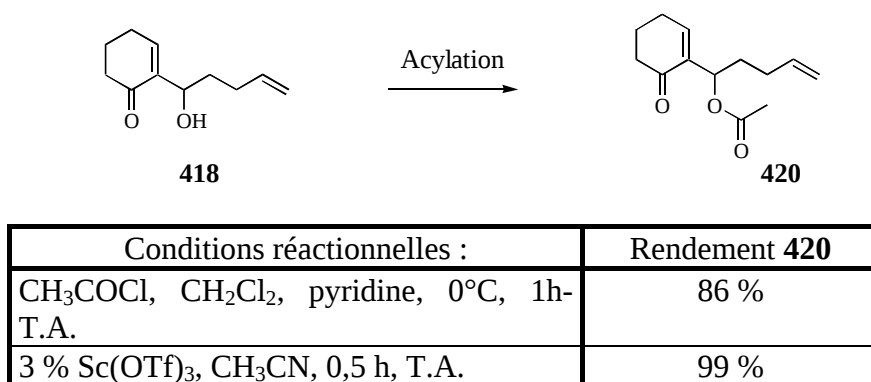


schéma 138

Le composé **420** constitue un premier substrat sur lequel nous pourrions tester des cyclisations réductives intramoléculaires. L'utilisation de ce produit **420** à ces fins sera développée au chapitre suivant.

³⁵ D. Basavaiah, R.S. Hyma, K. Padmaja, M. Krismamacharyulu ; *Tetrahedron*, 6971, (55), **1999**.

³⁶ K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto ; *J. Am. Chem. Soc.*, 4413, (117), **1995**.

5.2.5 Clivage oxydatif de l'oléfine terminale

5.2.5.1 Introduction

De nombreuses études ont été effectuées dans le cadre du clivage oxydatif des oléfines, nous offrant aujourd'hui le choix entre deux grands principes. A savoir, une méthode en deux étapes, passant par la formation intermédiaire d'un diol, ou une méthode en une étape, telle que l'ozonolyse.

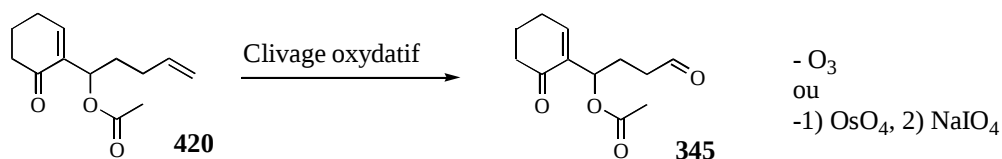


schéma 139

Bien que le mécanisme de l'ozonolyse varie légèrement en fonction du solvant utilisé, les deux premières étapes de la réaction sont tout d'abord l'addition [1,3]-dipolaire de l'ozone **422** à l'oléfine, conduisant à la formation de l'ozonide **423**, et ensuite le clivage de cet ozonide instable pour former le zwitterion **424** et le composé carbonylé **425**.

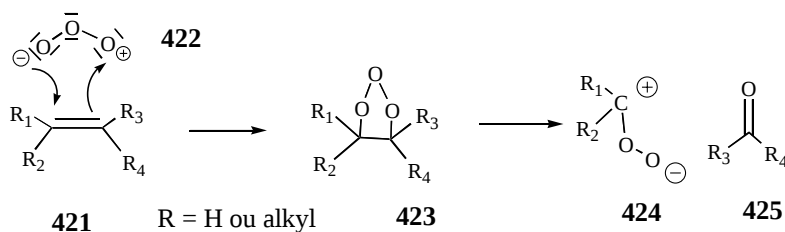


schéma 140

Lors de l'ozonolyse d'une oléfine dans un solvant protique, tel que le méthanol³⁷, l'ylure de carbonyle **424** peut être capturé par l'alcool et former un intermédiaire hydroperoxide isolable de structure **426**. Celui-ci réagit ensuite avec le diméthylsulfure pour fournir le composé carbonylé **429**.

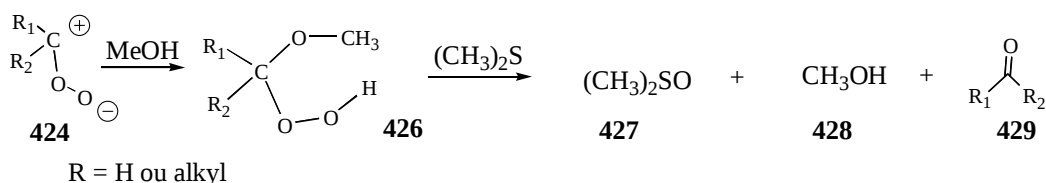


schéma 141

³⁷ J. Pappas, W. Keaveney, E. Gancher, M. Berger, *Tetrahedron Lett.*, 4273, (36), **1966**.

Le mécanisme proposé pour la réaction d'ozonolyse effectuée dans un solvant aprotique, tel que le dichlorométhane³⁸, implique la formation d'un ozonide secondaire **430** provenant d'une recombinaison des espèces **424** et **425** par une cycloaddition [1,3]-dipolaire. Cet ozonide se réduit en présence de diméthylsulfure pour former les composés carbonylés **429** et **425**. Cette étape peut être lente, ce qui explique que de plus faibles rendements peuvent être rencontrés lors de l'utilisation de ce type de solvants.

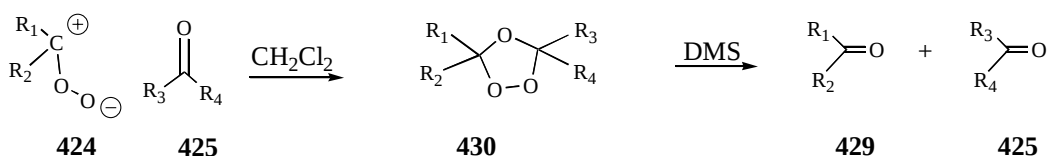


schéma 142

C'est pourquoi, de nombreux exemples d'ozonolyses s'effectuent dans le dichlorométhane, mais, en utilisant un équivalent ou plus de méthanol. Dans ce cas, le mécanisme est équivalent à celui décrit pour les ozonolyses ayant lieu dans le méthanol pur (schéma 141).

L'ozone étant un agent électrophile, les doubles liaisons portant un groupement électrodonneur réagissent plus vite que celles liées à un groupement électrocapteur³⁸. Une sélectivité est donc, à priori, possible dans le cas de la molécule **420**, étant donné que l'oléfine terminale est plus riche en électron que la double liaison endocyclique conjuguée à la fonction cétone. Cependant, il n'est pas aisé d'introduire précisément la quantité d'ozone nécessaire au clivage d'une seule oléfine surtout sur petites quantités. C'est pourquoi nous avons dans un premier temps opté pour une méthode permettant de transformer l'oléfine terminale en aldéhyde en deux étapes.

Cette seconde méthode³⁹ consiste en la formation intermédiaire d'un diol par l'utilisation d'oxydants tel que le permanganate de potassium ou le tétroxyde d'osmium. La formation de ce diol est ensuite suivie par son clivage oxydatif qui est en général effectué par du periodate de sodium ou du tétraacétate de plomb. Ces deux opérations peuvent être combinées en une méthode « one-pot » appelée communément oxydation de Lemieux-Johnson.

Pour la réaction de dihydroxylation des oléfines catalysée par le tétroxyde d'Osmium, Böseken⁴⁰ et Criegee⁴¹ avaient initialement suggéré un mécanisme concerté, constitué d'une addition de type [3+2]. Plus récemment, Sharpless⁴² a proposé un mécanisme réactionnel initié par une addition de type [2+2] de l'oléfine sur le lien Os=O, suivie par le réarrangement de l'osmaoxétane **433**, intermédiaire résultant, en glycolate

³⁸ P. Stotter, J. Eppner ; *Tetrahedron Lett.*, 2417, (26), **1973**.

³⁹ W. Carruthers, *Some modern methods of organic synthesis*, 3rd ed. 1986, 364-392, reprinted with corrections **1993**.

⁴⁰ J. Böseken ; *Recl. Trav. Chim.*, 199, (41), **1922**.

⁴¹ R. Criegee ; *Angew. Chem.*, 153, (50), **1937**.

⁴² H.C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless ; *Chem. Rev.*, 2483, (94), **1994**.

434. De plus, il a été prouvé que des bases telles que des amines tertiaires⁴³ peuvent se coordonner au tétr oxyde d'Osmium et accélérer la réaction de dihydroxylation.

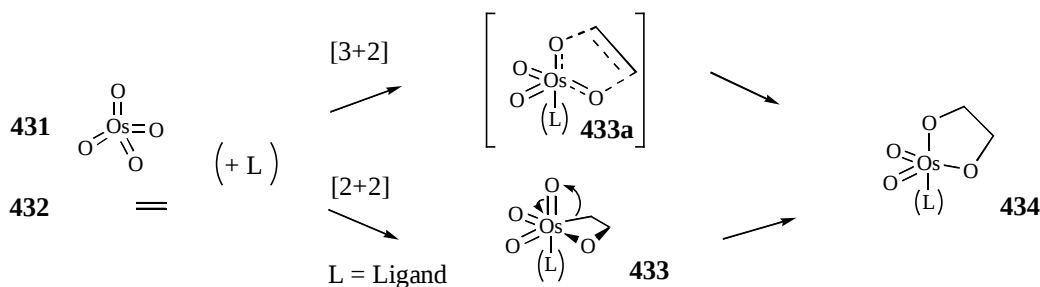


schéma 143

L'utilisation du tétr oxyde d'Osmium⁴⁴ est une méthode efficace permettant de produire des diols *cis* au départ de double liaisons. Cependant, vu le coût élevé de ce réactif et vu sa toxicité, il est préférable d'utiliser le tétr oxyde d'Osmium en quantité catalytique en présence d'un cooxydant tel que l'oxyde de N-méthyle morpholine qui permet de régénérer le tétr oxyde d'Osmium. Le schéma 144 illustre les deux cycles⁴⁵ catalytiques impliqués dans la dihydroxylation des oléfines catalysée par le tétr oxyde d'Osmium, en présence de l'oxyde de N-méthyle morpholine comme réoxydant.

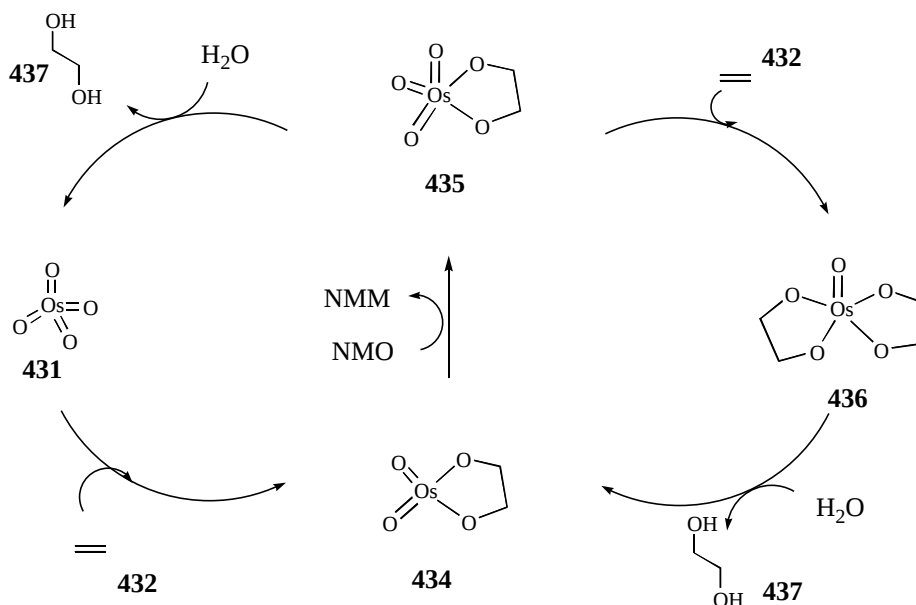


schéma 144

Les propriétés électrophiles du tétr oxydes d'Osmium lui confère une certaine sélectivité au niveau de la dihydroxylation des oléfines. La dihydroxylation est en effet plus lente avec des doubles liaisons connectées à un groupe électrocapteur ce qui nous

⁴³ T.J. Donohoe, *Synlett*, 1223, (8), **2002**.

⁴⁴ V. VanRheenen, R. Kelly, D. Cha ; *Tetrahedron Lett.*, 1973, (23), **1976**.

⁴⁵ M.A. Anderson, R. Epple, V. V. Fokin, K. B. Sharpless ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 472, (41), **2002**.

laisse présager une bonne sélectivité vis-à-vis de l'alcène terminal, dans le cas du substrat **420**.

Avant de tester cette méthode en deux temps, nous avons essayé la réaction de Lemieux-Johnson⁴⁶, qui combine les deux étapes de formation du diol et de clivage oxydatif en utilisant une quantité catalytique de tétraoxyde d'Osmium en présence de deux équivalents de periodate de sodium.

5.2.5.2 Lemieux-Johnson.

Ces conditions réactionnelles⁴⁶, qui permettent la transformation directe d'une oléfine en aldéhyde sans isoler le diol intermédiaire, se sont avérées inefficaces dans le cadre de notre synthèse. Elles mènent en effet à un mélange intraitable de produits duquel le composé **345** n'a pu être isolé.

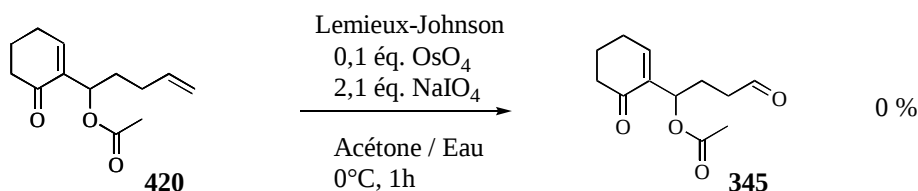


schéma 145

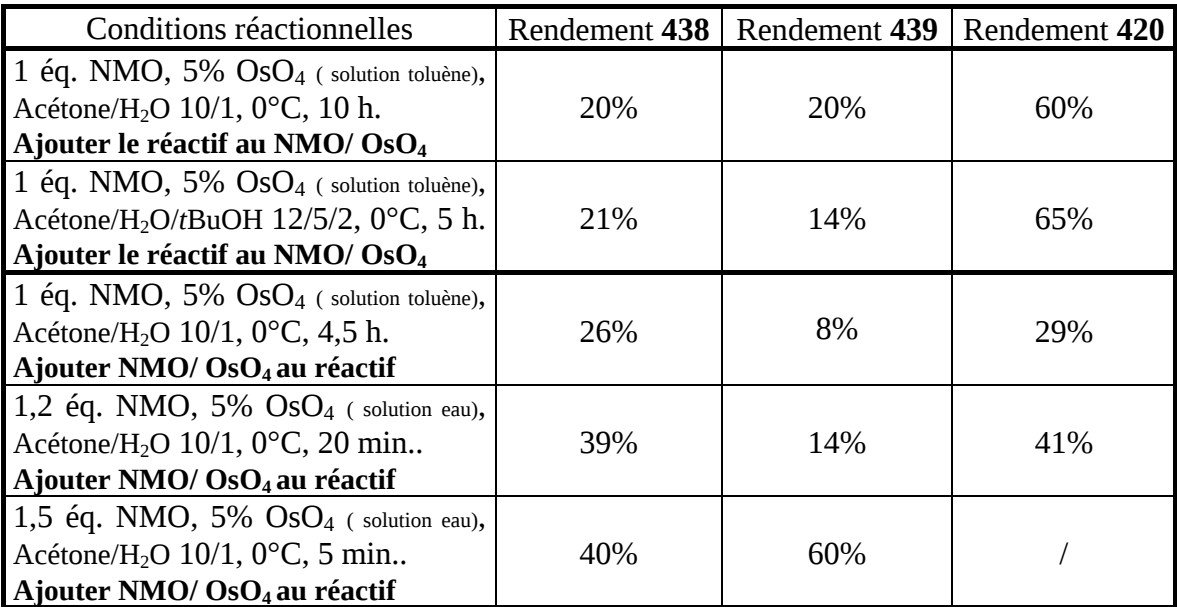
5.2.5.3 Dihydroxylation

L'oxydation du substrat **420** en diol **438**, par l'utilisation de tétraoxyde d'Osmium, en quantité catalytique en présence d'oxyde de N-méthyle morpholine, a conduit dans notre cas à la formation de deux produits. En effet, outre le diol attendu **438**, nous avons isolé le tétraol **439** provenant de la dihydroxylation des deux oléfines présentes dans le réactif **420**. Nous n'avons cependant pas isolé le diol provenant de l'oxydation de l'oléfine endocyclique. Ceci nous laisse penser que l'oléfine terminale du substrat **420** est bien plus réactive que l'oléfine endocyclique, comme nous le présagions. Par contre, la vitesse de réaction de l'oléfine endocyclique du diol **438** serait similaire à la vitesse d'oxydation de l'oléfine terminale du composé **420**. Suite à cette réflexion, nous avons modifié les conditions réactionnelles afin de favoriser l'oxydation de l'oléfine terminale du substrat **420** et ce, en inversant le sens d'addition des réactifs, c'est-à-dire en effectuant l'addition du mélange NMO / OsO₄ à une solution de **420**. Cette astuce expérimentale a effectivement permis de limiter la formation du produit secondaire **439**, comme le montre les résultats présentés dans le schéma 146.

⁴⁶ E. Baggiolini, J. Iacobelli, B. Hennessy, A. Batcho, J. Sereno, M. Uskokovic ; *J. Org. Chem.*, 3098, (51), **1986**.

M. Demuth, P. Ritterskamp, E. Weigt, K. Schaffner ; *J. Am. Chem. Soc.*, 4149, (108), **1986**.

N. T. Hayashi, K. Kanehira, T. Hagihara, M. Kumada ; *J. Org. Chem.*, 113, (53), **1988**.



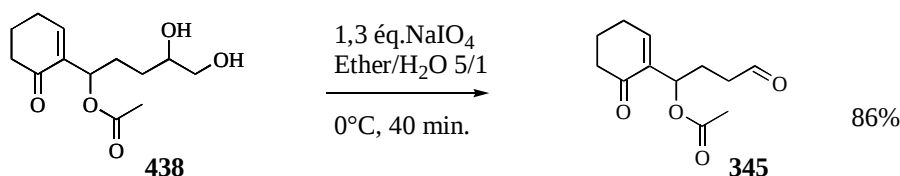


schéma 147

La préparation du diol **438** nous a cependant paru être une étape trop limitative au niveau de la synthèse de l'aldéhyde **345**. Ces deux étapes consécutives, récapitulées au schéma 148, produisent l'adduit **345** avec un rendement global de 33 % à partir de l'oléfine **420**. Suite à ces résultats, nous nous sommes tournés vers la technique de l'ozonolyse avant de conclure la séquence réactionnelle menant au substrat **345**.

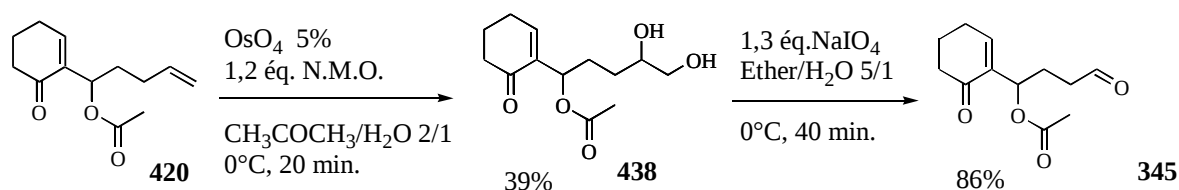
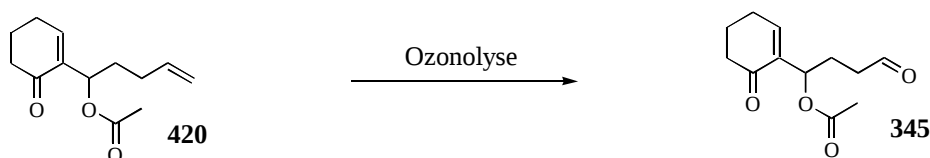


schéma 148

5.2.5.5 Ozonolyse

Suite aux résultats moyens de l'osmylation, nous avons testé différentes conditions réactionnelles pour l'ozonolyse du substrat **420**. Influencés par les résultats de la littérature dont nous avons précédemment discuté, nous avons tout d'abord effectué l'ozonolyse en présence d'un solvant protique, ajoutant 1,3 équivalent de méthanol au dichlorométhane. Dans ces conditions, le rendement en **345** n'a cependant pas dépassé 30 %. Par contre, comme le récapitule le tableau suivant, l'ozonolyse effectuée dans le dichlorométhane pur a mené à la formation du produit désiré avec 53 % de rendement.



Conditions réactionnelles	rendement 345
O_3 , CH_2Cl_2 / MeOH : 10 / 1, (145 équ. MeOH), -60°C , DMS	0 %
O_3 , CH_2Cl_2 / 1,3 équ. MeOH , -60°C , DMS	27 %
O_3 , CH_2Cl_2 , -60°C , DMS	53 %

schéma 149

Nous avons attribué ces faibles rendements au clivage concurrentiel de la double liaison endocyclique. Il existe effectivement une difficulté expérimentale, liée au matériel utilisé, afin de limiter la production d'ozone à la quantité nécessaire au clivage d'une

oléfine. Outre ce problème, il est à noter que la double liaison conjuguée au groupement électrocapteur est également trisubstituée. La présence de ces deux effets contradictoires peut limiter la sélectivité de la réaction entre l'ozone et l'une ou l'autre oléfine. Nous avons cependant remarqué parmi les produits secondaires de la réaction effectuée en présence d'une petite quantité de méthanol, un composé majoritaire ne possédant pas de fonction aldéhydique. Nous avons alors réitéré l'ozonolyse dans un mélange de solvant contenant une plus grande quantité de méthanol. Cette réaction a mené à 0 % en aldéhyde **345** mais nous avons observé une transformation intéressante de l'oléfine **420** en acétal **440**. Le rendement en acétal **440** s'élève à 88 % en effectuant la réaction dans un mélange CH_2Cl_2 / MeOH : 10 / 1. Cette transformation est en général catalysée par une trace d'acide qui n'a curieusement pas été nécessaire dans notre cas.

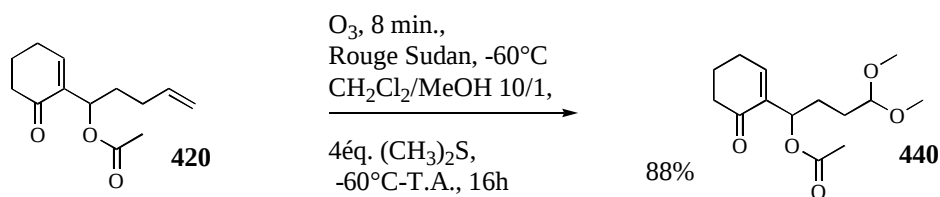


schéma 150

L'hydrolyse acide de la fonction acétale de **440** nous a permis d'isoler l'aldéhyde **345**. En effet, le traitement du substrat **440** par l'acide trifluoroacétique⁴⁸ a conduit à l'aldéhyde **345** avec un rendement de 99 %. L'acétal **440** est donc un précurseur facile d'accès de l'aldéhyde **345** qui offre en plus, l'avantage de se conserver longtemps, sans aucune dégradation.

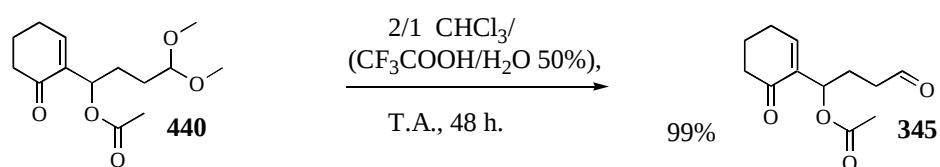


schéma 151

Nous aurions pu utiliser un mélange tampon basique⁴⁹ afin d'éviter la formation fortuite du produit **440** lors de la réaction d'ozonolyse. Toutefois, au vu de sa transformation aisée en aldéhyde, nous avons tiré profit de sa préparation. Il est en effet connu dans la littérature⁵⁰ que la formation d'un acétale lors de l'ozonolyse, suivie de l'hydrolyse de celui-ci, donne de meilleurs rendements en aldéhyde que l'oxydation directe de oléfine. Le rendement global des deux étapes permettant la transformation de l'oléfine terminale du composé **420** en aldéhyde **345** en passant par l'acétal **440** s'élève à 87 %.

⁴⁸ R. Ellison, E. Lukenbach, C.-W. Chiu ; *Tetrahedron Lett.*, 499, (8), 1975.

⁴⁹ S. Schreiber, R. Claus, J. Reagan ; *Tetrahedron Lett.*, 3867, (23), 1982.

⁵⁰ P. Stotter, J. Eppner ; *Tetrahedron Lett.*, 2417, (26), 1973.

5.2.5.6 Conclusions concernant le clivage oxydatif de l'oléfine terminale du substrat 420.

Nous avons isolé l'aldéhyde **345** par oxydation de l'oléfine **420** en diol **438** suivie du clivage oxydatif de ce diol. Le rendement global de ces deux réactions ne dépasse cependant pas 34 %. Ceci est dû à l'oxydation compétitive de l'oléfine endocyclique du composé **420** entraînant la formation du tétraol **439**. C'est pourquoi, nous avons opté pour une autre méthode de clivage oxydatif de la fonction oléfine terminale ; à savoir, l'ozonolyse. Cette technique nous a permis d'isoler l'aldéhyde **345**, en passant par la formation intermédiaire de l'acétal **440**, avec un rendement optimisé de 87 %.

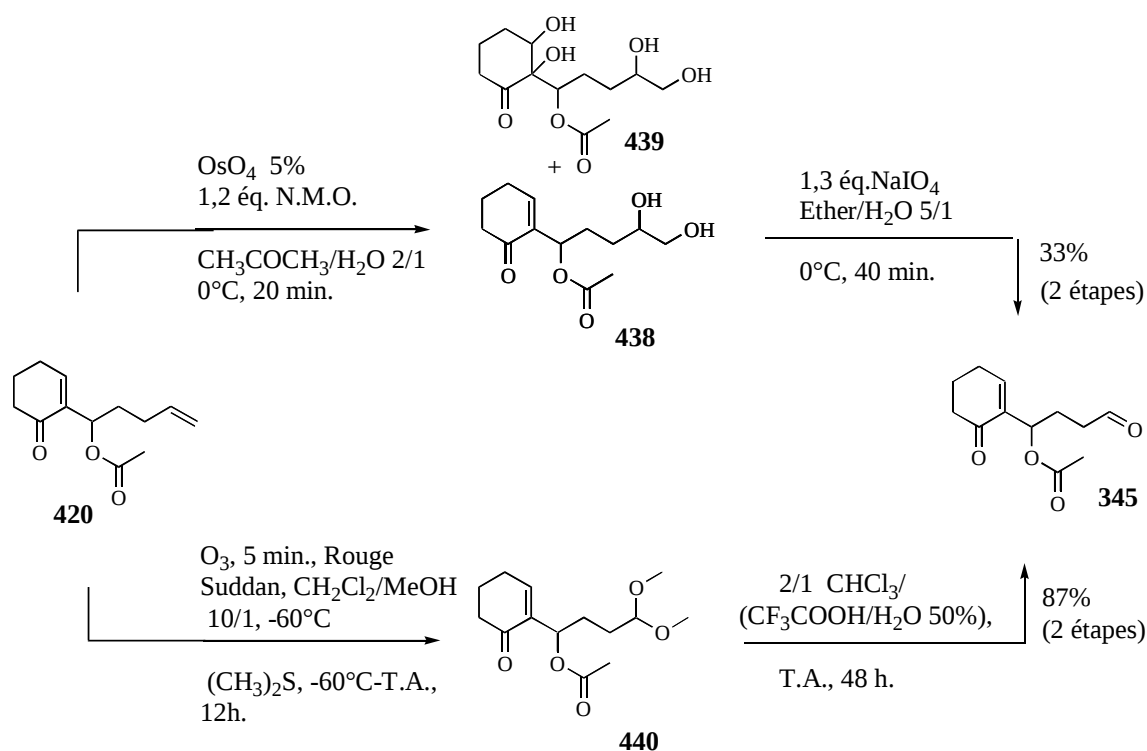


schéma 152

5.2.6 Ester α,β -insaturé

Ayant obtenu l'aldéhyde **345**, nous avons utilisé la modification de Masamune - Roush⁵¹ de la réaction de Horner - Wadsworth - Emmons afin de le transformer en ester **347**. Cette réaction utilise le LiCl pour augmenter l'acidité du phosphonate **441**, afin d'éviter l'utilisation d'une base forte telle que le NaH ⁵², classiquement employé dans ces réactions d'oléfination en absence de sel de lithium. Le cation lithium se coordonne aux oxygènes présents sur l'atome de phosphore et sur le carbonyle de la fonction ester. Ce complexe Li^+ - β -cétophosphonate peut alors être déprotoné par une amine telle que le DBU ou la diisopropyléthylamine pour former l'énolate **442**.

⁵¹ M.A. Blanchette, W. Choy, J.T. Davis, A.P. Essensfeld, S. Masamune, W.R. Roush, T. Sakai ; *Tetrahedron Lett.*, 2183, (25), **1984**.

⁵² W.S. Wadsworth, W.D. Emmons ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1733, (83), **1961**.

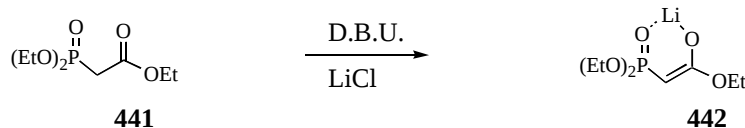


schéma 153

L'application de cette réaction à l'aldéhyde **345**, nous a permis d'obtenir le produit **347** avec un rendement de 72 %. A ce stade de nos recherches, nous avons donc concrétisé aisément la synthèse d'un troisième substrat sur lequel nous pourrions tester les réactions de cyclisation intramoléculaire.

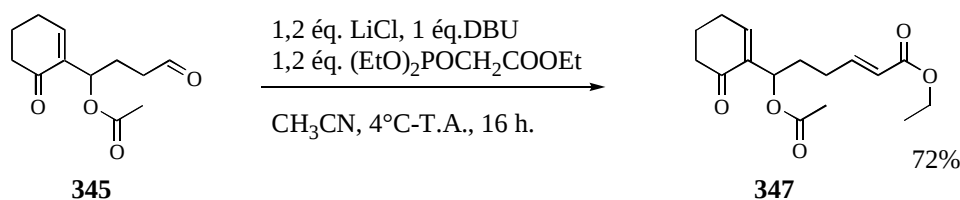
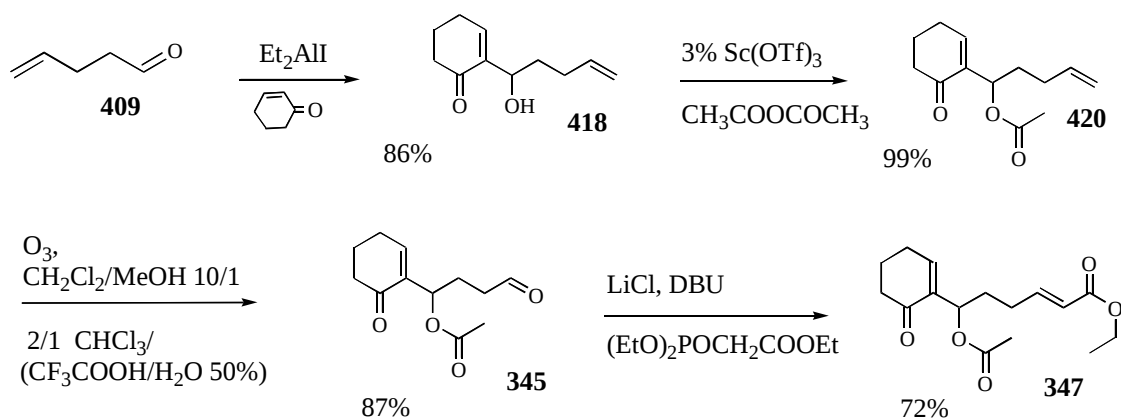


schéma 154

5.2.7 Schéma récapitulatif et conclusions

La méthode de synthèse, développée dans ce chapitre, nous a permis d'obtenir l'aldéhyde **345** et de le transformer en ester α,β -insaturé **347**. La synthèse de cet aldéhyde **345** a été effectuée en quatre étapes à partir du penténal avec un rendement global de 53 %. Cette approche nous a fourni l'oléfine **420**, l'aldéhyde **345** et l'ester **347**, tous trois requis pour tester les cyclisations réductrices intramoléculaires qui seront développées au chapitre suivant. Cette voie d'accès s'est avérée beaucoup plus efficace que la précédente qui nous fournissait uniquement l'aldéhyde **345** en six étapes à partir du dihydrofuranne, et ce, avec un rendement global limité à 0,2 %.



Rendement global 53 %

schéma 155

A ce stade de notre étude, nous avons donc atteint notre premier objectif de recherche, à savoir, la mise au point d'une méthode de synthèse efficace de composés modèles : le substrat oléfinique **420**, aldéhydique **345** et le produit **347**, qui possèdent des fonctions différentes sur la chaîne substituant de la cyclohexénone. Ces différents substrats nous permettront de tester la cyclisation réductrice intramoléculaire que nous désirons développer et qui sera décrite dans le chapitre suivant

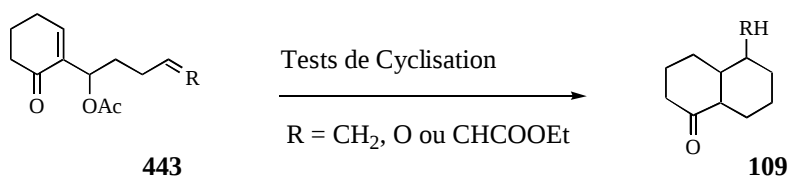


schéma 156