

CHAPITRE V :
La version intramoléculaire
pour la synthèse d' α -méthylène- γ -
butyrolactones bicycliques fusionnées.

Comme nous l'avons déjà présenté dans le chapitre précédent, afin d'élargir l'intérêt de notre approche, nous nous sommes tournés vers la préparation des allylsilanes substitués tels que **735**, intermédiaires clefs pour la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones polysubstituées. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons plus particulièrement à une version intramoléculaire de la séquence développée dans le chapitre précédent afin de l'appliquer à la formation des α -méthylène- γ -butyrolactones bicycliques fusionnées **734** (Schéma V-1). Au vu des difficultés rencontrées pour reproduire les travaux du groupe de Negishi (voir chapitre IV), nous avons remplacé notre première approche (1) utilisant les allylsilanes métalliques **737** par une alternative basée sur la réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth (2). De cette manière, les réactifs de départ pour notre séquence intramoléculaire sont le dialdéhyde monoprotégé **999** et le phosphonate **806** déjà utilisé dans la version intermoléculaire.

La mise au point de la séquence intramoléculaire est d'autant plus intéressante que la sélectivité de la réaction α -ène pourrait confirmer notre proposition concernant l'état de transition de cette condensation.

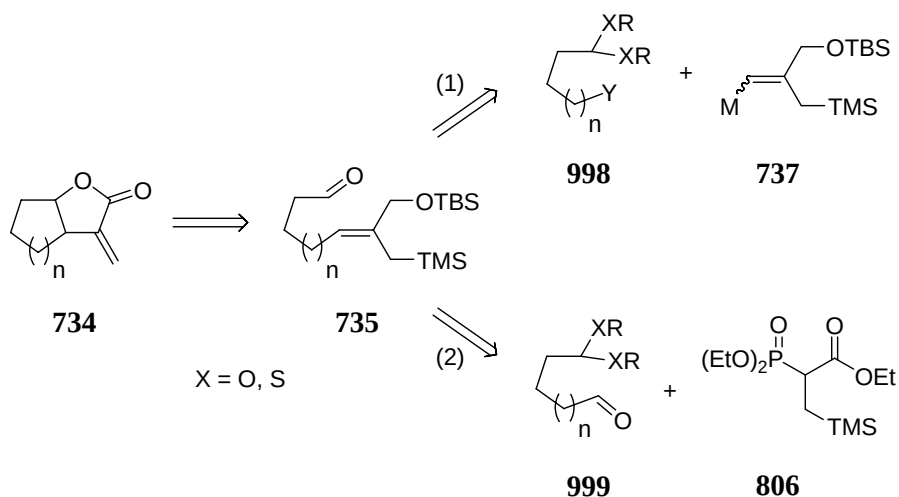


Schéma V-1

En effet, basé sur les états de transition pseudochaises utilisés auparavant, chaque isomère de l'aldéhyde-allylsilane **1000** aurait donné lieu à la formation d'un diastéréoisomère de l'adduit ène (Schéma V-2). Au départ de l'isomère *Z*, en passant par l'état de transition pseudo-décaline *trans* **1001**, l'adduit ène obtenu serait *anti*. De la même manière, l'adduit ène *syn* serait formé à partir de l'isomère *E*.

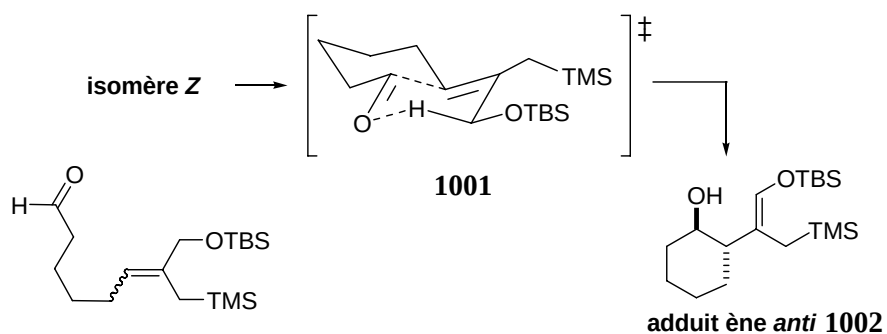


Schéma V-2

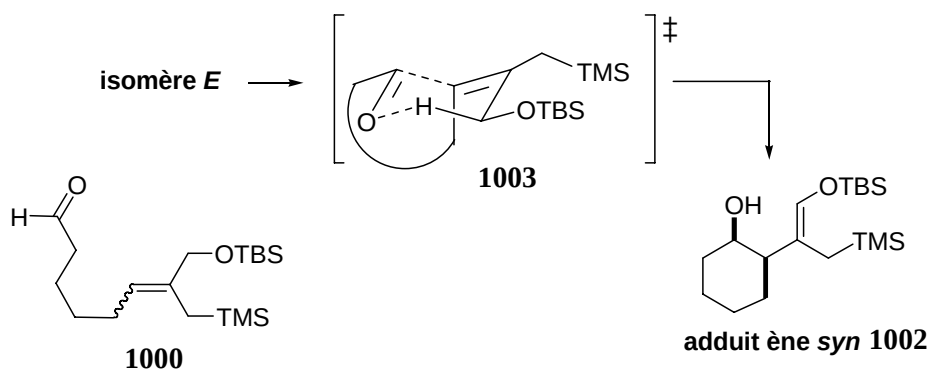


Schéma V-2 (suite)

Par contre, si les approches "*endo*" et "*exo*" sont prises en compte, on peut observer que l'approche *exo* est défavorisée lorsqu'on utilise l'aldéhyde **Z-1000**. Cette stabilisation résulte de la présence dans l'état de transition **1005** d'interactions avec l'acide de Lewis (Schéma V-3). L'isomère **Z** devrait donc être transformé en l'adduit ène *syn*.

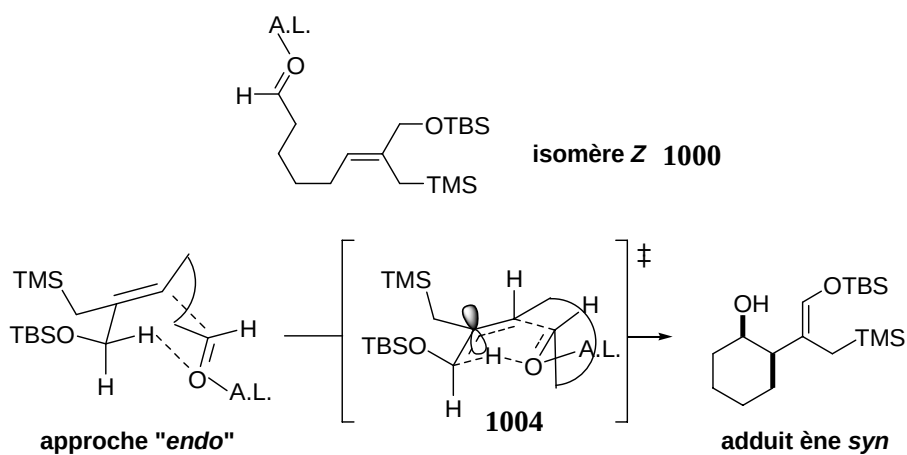


Schéma V-3

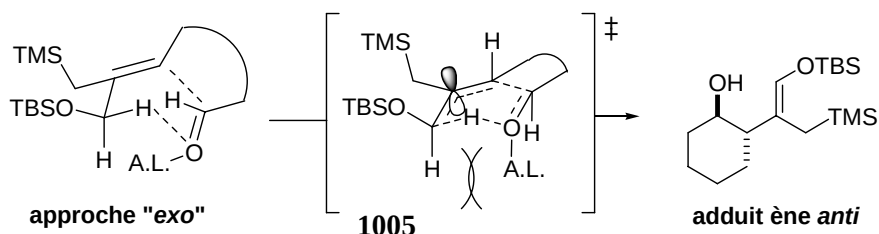


Schéma V-3 (suite)

Dans le cas de l'aldéhyde-allylsilane *E* **1000**, l'approche "endo" n'est tout simplement pas possible car la chaîne carbonée reliant les deux fonctions est trop courte pour permettre une telle approche (Schéma V-4). Malgré les interactions présentes dans l'état de transition **1007**, défavorisant l'approche "exo", l'adduit ène *syn* devrait également être obtenu au départ de l'isomère *E*.

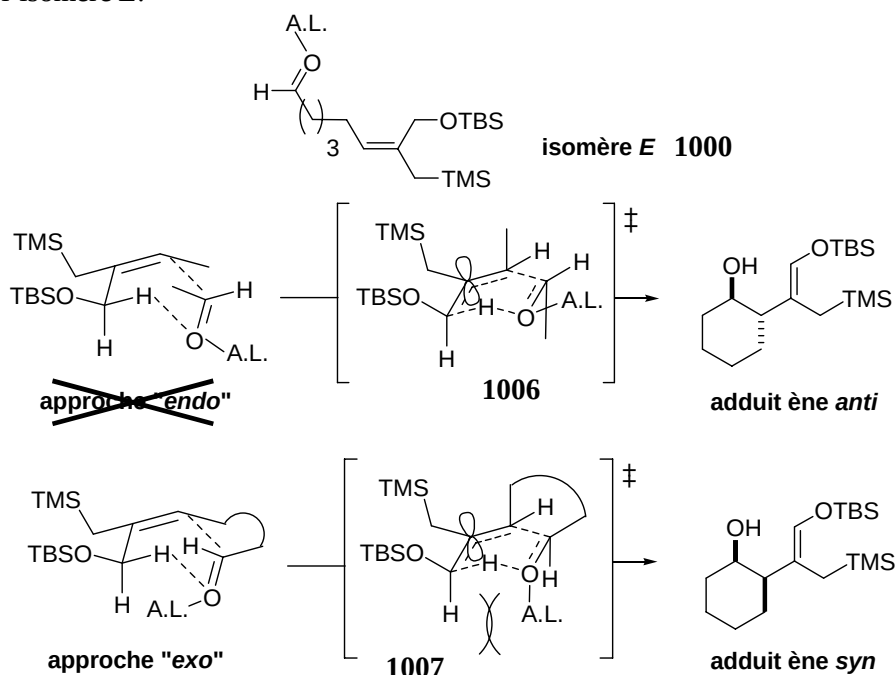


Schéma V-4

V.1. L'acétal-allylsilane - synthèse et déprotection

La synthèse de notre précurseur de cyclisation **1000** débute avec le diméthylacétal-aldéhyde **1009**. Ce composé est facilement obtenu, en une seule étape, à partir du cyclohexène²⁸⁹ (Schéma V-5). Selon la procédure de Schreiber et Claus, l'ozonolyse du cyclohexène en présence de méthanol, suivie d'une acidification et d'un traitement post-réactionnel, fournissent l'aldéhyde diméthylacétal désiré **1009**.

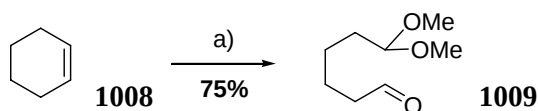


Schéma V-5 - Réactifs et conditions :

1. O₃ (jusqu'à excès), DCM/MeOH, -78 °C
2. APTS (10 mol%), -78 °C à t.a. puis t.a., 1h30
3. NaHCO₃ (0.35 éq.), t.a., 15 min.
4. Me₂S (2.5 éq.), t.a., 15h

Le phosphonate ayant déjà été synthétisé (voir chapitre IV), la réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth a pu être mise au point rapidement (Schéma V-6). Après déprotonation du phosphonate **806** par du NaH et addition de l'aldéhyde-acétal à 0 °C, l'ester acrylique **1010** est formé avec un bon rendement et un rapport *Z/E* d'environ 2 pour 1.

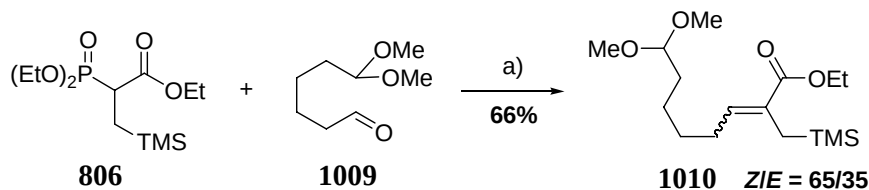


Schéma V-6 - Réactifs et conditions :

1. NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C
2. aldéhyde (1 éq.), 0 °C, 45 min.

²⁸⁹ Schreiber, S.L.; Claus, R.E. *Org. Synth.* **1986**, 64, 150-156.

Il reste alors à réduire l'estér et à protéger l'alcool primaire correspondant. Hélas, les conditions utilisées auparavant s'avèrent être bien moins efficaces que prévu et une réduction partielle de la double liaison C-C est observée (Schéma V-7). Le remplacement de LiAlH_4 par l'hydru de diisobutylaluminium qui, avant de délivrer son hydru, se coordine au carbonyle, nous permet d'obtenir l'acétal désiré **1013** avec un excellent rendement.

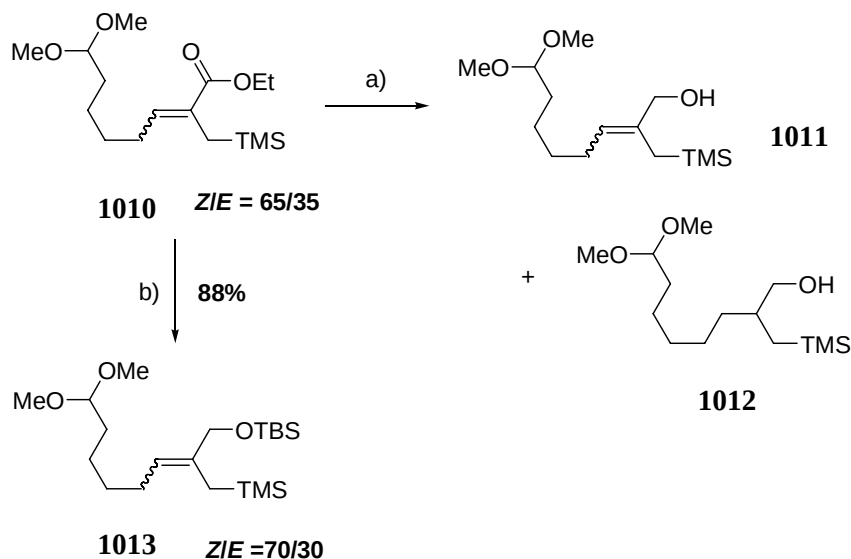


Schéma V-7 - Réactifs et conditions :

- a) LiAlH_4 (1.2 éq.), Et_2O , 0 °C, 15 min. puis t.a., 30 min.
- b) 1. DIBAL-H (2.5 éq.), DCM, -78 °C, 1h30
2. TBSCl (1.5 éq.), imidazole (3 éq.), DMF, 0 °C puis t.a., 24h

A ce stade, il ne subsiste qu'une dernière étape avant la réaction ène : la déprotection de l'acétal. Cette étape s'est avérée bien plus difficile à effectuer qu'initialement appréhendée. En effet, il a fallu trouver des conditions suffisamment acides que pour déprotéger l'acétal mais pas trop afin de ne pas détériorer la partie allylsilane (Schéma V-8).

Or, il n'existe dans la littérature que très peu de méthodes faiblement acides ou neutres qui permettent la déprotection d'un acétal.

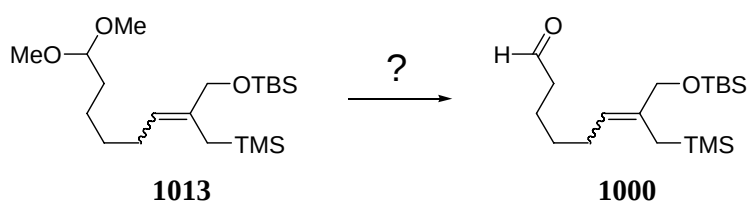


Schéma V-8

Le tout premier essai a été réalisé en utilisant la méthode de déprotection d'acétal au Cérium-Ammonium-Nitrate (CAN) mise au point au laboratoire²⁹⁰. Ce milieu est fort acide. Toutefois, le résultat obtenu fut aussi intéressant qu'inattendu : la déprotection a bien eu lieu mais la réaction ne s'est pas arrêtée à ce stade et nous avons isolé le diol **1014** (Schéma V-9). Le CAN, dans le milieu tampon borate/acétonitrile, aurait donc déprotégé l'acétal, catalysé une réaction de Sakurai intramoléculaire et déprotégé l'alcool.

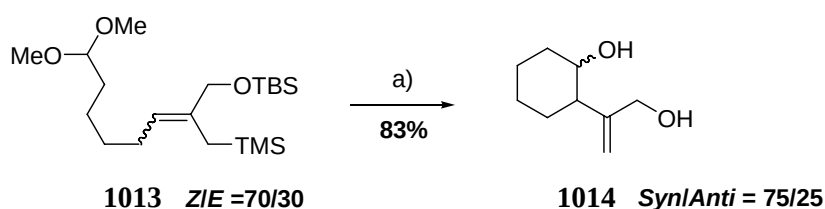


Schéma V-9 - Réactifs et conditions :

a) CAN (3 mol%), tampon borate-HCl (pH 8)/CH₃CN 1/1, 70 °C, 20 min.

²⁹⁰ a) Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Marko, I.E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1799-1802.
b) Marko, I.E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C. *Angew.Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3207-3209.

Cette transformation est très intéressante car, au départ de ces diols **1014**, il suffit d'une étape d'oxydation (MnO_2/KCN) pour obtenir les α -méthylène- γ -butyrolactones bicycliques fusionnées correspondantes (voir plus loin).

Au vu de ce résultat, plusieurs remarques s'imposent. Il nous faut tout d'abord réitérer la cyclisation dans un milieu acide correspondant afin de vérifier s'il s'agit d'une catalyse acide ou bien si c'est le cérium qui catalyse la réaction. Ensuite, la déprotection de l'acétal s'étant produite, il est possible qu'en effectuant la réaction dans un milieu un peu moins acide, on puisse la stopper au stade de l'aldéhyde désiré **1000**.

La réaction a donc été testée en milieu acide dans un mélange tampon borate/acétonitrile 1/1 auquel a été additionné de l'acide nitrique pour que le pH soit aux alentours de 2 (équivalent au milieu CAN 3 mol%). Le résultat est similaire à celui obtenu en présence de CAN. Toutefois, la réaction est bien plus lente (Schéma V-10). De plus, en l'absence d'acide et de CAN, aucune réaction n'a été remarquée. Il s'agit donc bien d'une catalyse dans laquelle le cérium participe de manière prédominante et l'acide organique de façon compétitive.

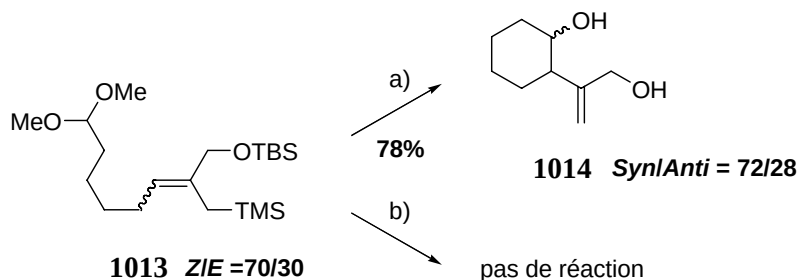
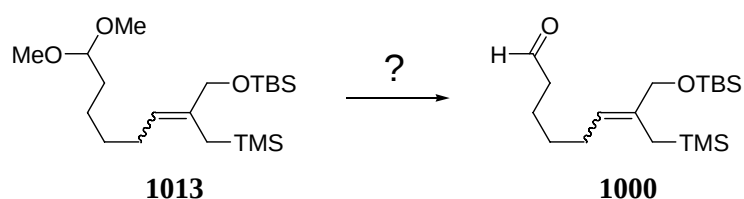


Schéma V-10 - Réactifs et conditions :

- a) tampon borate-HCl + HNO_3 (pH 2)/ CH_3CN 1/1, 70 °C, 1h45
- b) tampon borate-HCl (pH 8)/ CH_3CN 1/1, 70 °C, 4h



Entrée	Conditions	Temps	Résultat
1	CAN (3 mol%), pyridine (12 mol%), H ₂ O/CH ₃ CN 1/1, 70 °C	3h	pas de réaction
		15h	diol 1014
2	tampon borate-HCl + HNO ₃ (pH 4,4) /CH ₃ CN 1/1, 70 °C	3h	pas de réaction
		15h	diol 1014
3	CAN (3 mol%), H ₂ O/CH ₃ CN 1/1, t.a.	15h	diol 1014
4	CAN (3 mol%), pyridine (12 mol%), H ₂ O/CH ₃ CN 1/1, t.a.	48h	pas de réaction
5	LiBF ₄ (1 éq., 0.5 M), CH ₃ CN/2% H ₂ O, t.a.	30 min.	diol 1014
6	Na ₂ S ₂ O ₄ (5 éq., 0.3 M), THF/H ₂ O 3/1, t.a.	15h	pas de réaction
7	HCOOH (25 éq.)	10 min.	dégradation

Tableau V-1

Le premier essai (entrée 1), utilise une version plus douce de la déprotection au CAN, également développée au labo²⁹¹. Malheureusement, soit aucune réaction n'a lieu, soit l'acétal est déprotégé et la cyclisation s'effectue directement pour donner le diol **1014** précédemment obtenu.

L'entrée 2 montre qu'en présence d'acide nitrique, ajouté pour avoir la même acidité que le système CAN/pyridine, on observe une réactivité équivalente. La catalyse acide semble donc être effective, même à un pH supérieur à 4.

Les entrées 3 et 4 montrent qu'il y a également un effet de la température sur le temps de réaction. A température ambiante, il faut 15h pour qu'il y ait réaction avec le CAN (20 min. à 70 °C). Le système CAN/pyridine ne donne aucune réaction à température ambiante.

L'utilisation de tétrafluoroborate de lithium²⁹² forme aussi le diol **1014** (entrée 5). La forte réactivité de ce système semble résider dans la présence dans le milieu de cations lithium en forte concentration. Malheureusement, à nouveau, la réaction ne s'arrête pas à l'aldéhyde.

En présence de 5 équivalents de Na₂S₂O₄, aucune réaction n'a eu lieu. L'hydrolyse d'un acétal dans ces conditions neutres est pourtant décrite par le groupe de Parker²⁹³.

Enfin, l'utilisation de l'acide formique, acide assez faible décrit pour la déprotection de cétals et d'acétals²⁹⁴, n'a conduit qu'à la dégradation de l'allylsilane de départ.

²⁹¹ Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C.; Marko, I.E. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8989-8999.

²⁹² Lipshutz, B.H.; Harvey, D.F. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 267-277.

²⁹³ Parker, K.A.; Su, D.-S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2191-2194.

²⁹⁴ Gorgues, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 529-530.

De la même manière qu'on obtient le diol, la dégradation doit provenir de la forte réactivité de la partie allylsilane vis-à-vis du milieu acide. En effet, la déprotection a été réalisée en parallèle sur l'acétal-ester **1010** et l'aldéhyde correspondant **1015** est obtenu avec un bon rendement (Schéma V-11). A ce stade, en présence de l'aldéhyde, la réduction directe et chémosélective de l'ester de **1015** en présence de l'aldéhyde, pour obtenir finalement l'allylsilane, n'est pas possible.

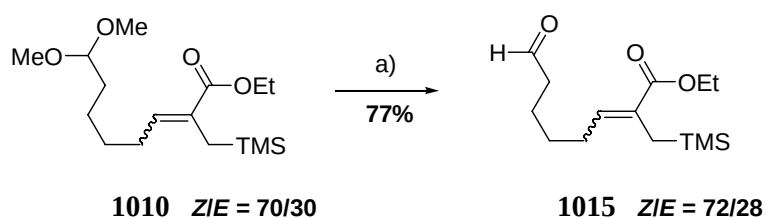


Schéma V-11 - Réactifs et conditions :
a) HCOOH (25 éq.), t.a., 10 min.

Une déprotection alternative de la fonction aldéhydique s'avère donc requise.

V.2. L'acétal mixte-allylsilane - synthèse et déprotection

Après de nombreux essais de déprotection sélective du groupe diméthylacétal, nous nous sommes tournés vers la transformation de ce groupement en un autre plus facile à enlever ultérieurement. La première voie que nous avons utilisée est la modification du diméthylacétal en un O-S

acétal mixte (Schéma V-12). En présence de Et_2AlSPh , l'O-S acétal mixte **1016** est formé très proprement et avec un bon rendement²⁹⁵.

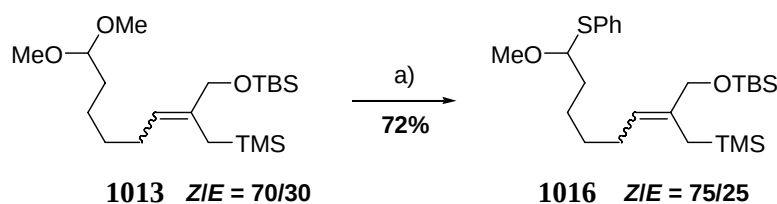
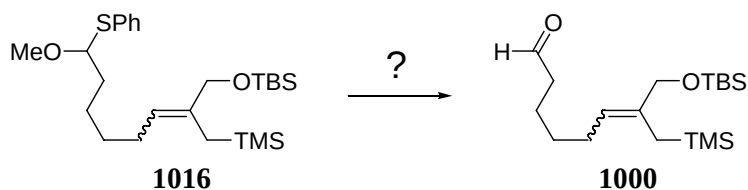


Schéma V-12 - Réactifs et conditions :
a) Et_2AlSPh (1.5 équ.), toluène, 0 °C puis t.a., 15h

Le Et_2AlSPh est formé en mélangeant une quantité équimolaire de thiophénol et de Et_3Al . Il est utilisé en excès pour assurer une conversion totale. Nous avons ensuite essayé de déprotéger le groupement O-S acétal-mixte. Le groupe d'Otera a décrit²⁹⁶ ce type de déprotection par oxydation du soufre. La méthode utilise soit le NaIO_4 soit le *m*-CPBA et fournit les aldéhydes avec d'assez bons rendements. Nous avons alors reproduit les différentes conditions décrites par Otera (Tableau V-2). Dans le cas du NaIO_4 , aucune réaction n'est observée ni dans le dioxane à 50 °C, ni dans le mélange acétonitrile/eau à température ambiante (entrées 1 et 2). Si ce mélange est chauffé à 30 °C, la dégradation complète du milieu est observée en 2h (entrée 3).



²⁹⁵ Masaki, Y.; Serizawa, Y.; Kaji, K. *Chem. Lett.* **1985**, 1933-1936.

²⁹⁶ a) Mandai, T.; Hara, K.; Nakajima, T.; Kawada, M.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4993-4996.

b) Mandai, T.; Takeshita, M.; Kawada, M.; Otera, J. *Chem. Lett.* **1984**, 1259-1260.

Entrée	Conditions	Résultat
1	NaIO ₄ (1.2 éq), dioxane, 50 °C, 3h	pas de réaction
2	NaIO ₄ (1.5 éq), CH ₃ CN/H ₂ O 4/1, t.a., 2j	pas de réaction
3	NaIO ₄ (1.5 éq), CH ₃ CN/H ₂ O 4/1, 30 °C, 2h	dégradation
4	<i>m</i> -CPBA (1.1 éq.) recristallisé, DCM, -30 °C puis 30 °C, 30 min.	sulfoxyde 1017
5	<i>m</i> -CPBA (1.1 éq.) commercial, DCM, -30 °C puis 30 °C, 30 min.	sulfoxyde 1017
6	MeOTf (1.1 éq.), DCM, 0 °C puis t.a.	dégradation
7*	MeOTf (1.1 éq.), DCM, 0 °C puis t.a.	dégradation

Tableau V-2

* essai réalisé sur le sulfoxyde

Avec le *m*-CPBA commercial ou recristallisé (entrées 4 et 5), le sulfoxyde **1017** est obtenu (Schéma V-13). Toutefois, ce dernier est stable, même à 30 °C. Cette température est décrite par Otera comme étant nécessaire et suffisante pour initier l'expulsion du sulfoxyde présent dans **1017**. Même en chauffant toute la nuit et en additionnant de l'eau dans le milieu, l'aldéhyde n'a jamais été obtenu.

Nous avons ensuite tenté la déprotection par alkylation avec du méthyltriflate. Cependant, ce dernier semble trop réactif et dégrade aussi bien le *O*-S acétal **1016** (entrée 6) que le sulfoxyde **1017** (entrée 7).

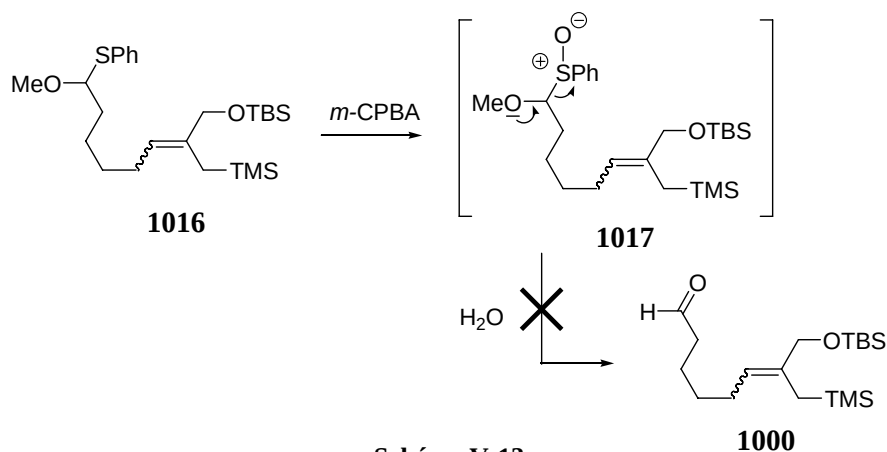


Schéma V-13

V.3. Les dithi(ol)ane-allylsilanes - synthèses et déprotection

Après ces essais infructueux, nous avons décidé de modifier notre approche et de remplacer l'acétal par un groupe soufré.

Pour cette transformation, nous avons utilisé l'acétal-ester **1010** car nous avons déjà réussi à déprotéger le groupement acétal dans ce composé (Schéma V-11). L'aldéhyde **1015** intermédiaire n'est pas isolé mais directement traité avec de l'éthanedithiol (Schéma V-14). Le dithiolane-ester ainsi obtenu est alors réduit par le DIBAL-H et l'alcool généré est protégé en utilisant le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle et la lutidine. La méthode habituelle de protection de l'alcool avec TBSCl/imidazole ne donne qu'une faible conversion (<50 % même après 3 jours).

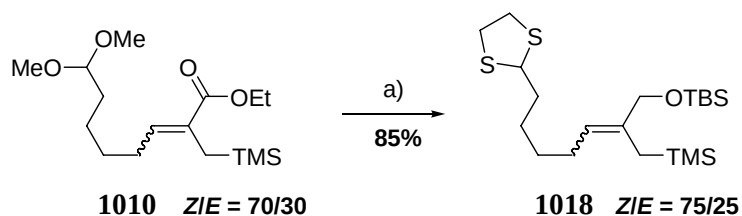


Schéma V-14 - Réactifs et conditions :

- a) 1. HCOOH (25 éq.), t.a., 10 min. puis HS(CH₂)₂SH (1 éq.), t.a., 20 min.
2. DIBAL-H (2.5 éq.), DCM, -78 °C, 15 min. puis t.a.
3. TBSOTf (1.2 éq.), lutidine (1.6 éq.), DCM, 0 °C, 30 min. puis t.a.

Cette séquence rapide de trois étapes nous permet d'obtenir l'éther silylé **1018** avec un excellent rendement global. Nous devons maintenant trouver un moyen de déprotéger le dithiolane en milieu non-acide.

Plusieurs méthodes au mercure ont déjà été développées et ont encore été utilisées récemment²⁹⁷. Il existe aussi une méthode couramment utilisée employant l'iodure de méthyle et une base en milieu aqueux²⁹⁸. Dans le tableau V-3 se trouvent les conditions que nous avons reproduites pour la déprotection du dithiolane.

²⁹⁷ a) Lucas, M.A.; NGuyen, O.T.K.; Schiesser, C.H.; Zheng, S.L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3995-4000.

b) Folamir, A.; Murga, J.; Ruiz, P.; Carda, M.; Marco, J.A.; Pereda-Miranda, R.; Fragoso-Serrano, M.; Cerda-Garcia-Rojas, C.M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5672-5676.

c) Durand, T.; Henry, O.; Guy, A.; Roland, A.; Vidal, J.-P.; Rossi, J.-C. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2485-2495.

²⁹⁸ Pour quelques exemples récents, voir :

a) Blanco, P.; Busque, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfelu, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 48-53.

b) Frankowski, A.; Deredas, D.; Dubost, E.; Gessier, F.; Jankowski, S.; Neuburger, M.; Seliga, C.; Tschamber, T.; Weinberg, K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6503-6520.

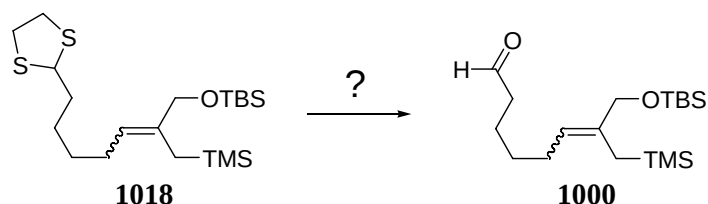
c) Kadota, I.; Takamura, H.; Hiroyoshi, S.; Sato, K.; Ohno, A.; Matsuda, K.; Satake, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11893-11899.

d) Williams, D.R.; Plummer, S.V.; Patnaik, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3934-3938.

e) Boyer, S.H.; Ugarkar, B.G.; Erion, M.D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4109-4112.

f) Takahashi, S.; Kubota, A.; Nakata, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1353-1356.

g) Edmons, D.J.; Muir, K.W.; Procter, D.J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3190-3198.



Entrée	Conditions	Résultat
1	HgCl ₂ (4.5 éq), CaCO ₃ (4.5 éq), CH ₃ CN/H ₂ O 9/1, t.a., 4h	dégradation
2	HgCl ₂ (0.2 éq), HgO (0.6 éq), acétone/H ₂ O 10/1, 50 °C, 15h	pas de réaction
3	MeI (6 éq), CaCO ₃ (1.2 éq.), CH ₃ CN/H ₂ O 4/1, 50 °C, 20-24h	50-65%
4	MeI (6 éq), lutidine (1.2 éq.), CH ₃ CN/H ₂ O 4/1, 50 °C, 20-24h	dégradation

Tableau V-3

En présence d'un large excès de sel de mercure, le produit de départ est complètement dégradé tandis qu'une quantité catalytique de HgCl₂ ne conduit à aucune réaction, même après plusieurs jours. Par contre, à notre grande joie, le système MeI/CaCO₃ nous a permis d'effectuer la déprotection et d'obtenir enfin l'aldéhyde **1000** désiré. Le milieu réactionnel étant hétérogène (le CaCO₃ ne se dissout pas totalement) et les rendements moyens, nous avons essayé de remplacer le CaCO₃ par de la lutidine. Nous n'avons malheureusement observé que la dégradation du substrat.

Afin d'améliorer le rendement de l'étape de déprotection, nous avons réitéré notre séquence avec le propanedithiol au lieu d'éthanedithiol (Schéma V-15). Nous avons ainsi obtenu l'allylsilane **1019** avec un bon rendement. La déprotection subséquente fournit l'aldéhyde **1000** avec un

rendement légèrement plus élevé qu'à partir du dithiolane, mais surtout en un temps de réaction bien plus court.

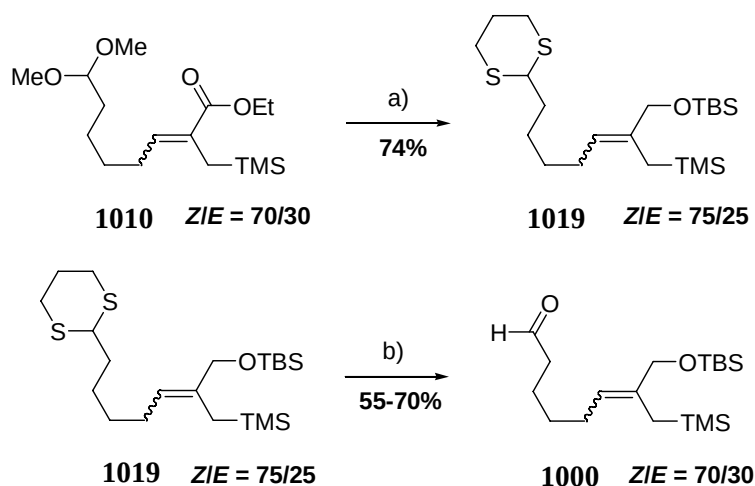


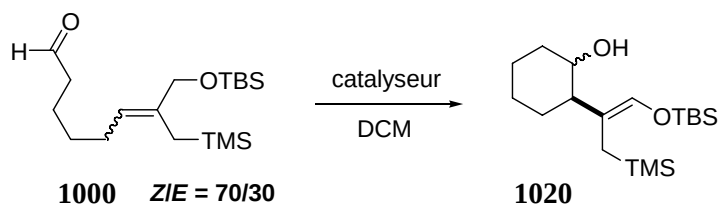
Schéma V-15 - Réactifs et conditions :

- a) 1. HCOOH (25 éq.), t.a., 10 min. puis HS(CH₂)₃SH (1 éq.), t.a., 20 min.
 2. DIBAL-H (2.5 éq.), DCM, -78 °C, 15 min. puis t.a.
 3. TBSOTf (1.2 éq.), lutidine (1.6 éq.), DCM, 0 °C, 30 min. puis t.a.
 b) MeI (6 éq.), CaCO₃ (1.2 éq.), CH₃CN/H₂O 4/1, 50 °C, 4h

V.4. La réaction ène intramoléculaire

Ayant en notre possession l'aldéhyde-allylsilane **1000**, nous avons entamé l'étude de la réaction ène intramoléculaire. Plusieurs chlorures d'aluminium ont été testés comme catalyseur, à différentes températures, et l'effet de la dilution a également été étudié (Tableau V-4). La réaction a initialement été réalisée dans les conditions habituelles (entrée 1). Toutefois, le rendement n'est pas très élevé et divers produits secondaires sont formés. Afin de limiter les réactions intermoléculaires parasites, nous avons donc

reproduit cette réaction à dilution plus grande et le rendement fut meilleur (entrée 2).



Entrée	Catalyseur	Température	Concentration	Résultat
1	Et ₂ AlCl	-78 °C	0.1 M	39% <i>Syn</i>
2	Et ₂ AlCl	-78 °C	0.015 M	47% <i>Syn</i>
3	Et ₂ AlCl	-78 °C	0.008 M	pas de réaction
		puis remonte à t.a.		40% <i>Syn/Anti</i> 78/22
4	Me ₂ AlCl	-78 °C	0.1 M	29% <i>Syn</i>
5	EtAlCl ₂	-78 °C	0.015 M	46% <i>Syn/Anti</i> 35/65
6	Et ₂ AlCl	-95 °C	0.015 M	pas de réaction
7	Et ₂ AlCl	-95 °C	0.04 M	29% <i>Syn</i>
8	Et ₂ AlCl	-95 °C	0.1 M	47% <i>Syn</i>
9	Et ₂ AlCl	-95 °C	0.5 M	30% <i>Syn</i>

Tableau V-4

A ce stade, seul l'adduit *ène syn* a été obtenu, ce qui correspond à nos prédictions basées sur les approches "*endo*" et "*exo*" (Schéma V-3 et V-4).

En diluant davantage le milieu (entrée 3), nous n'observons plus de réaction. Mais nous avons remarqué qu'en laissant le brut réactionnel

remonter à température ambiante, on obtient un mélange d'adduits ènes *syn/anti* de $\sim 3/1$ (Spectre V-1). La formation de l'isomère *anti* signifie qu'en remontant la température, on a soit donné assez d'énergie pour permettre l'approche "*exo*" avec l'allylsilane Z, soit qu'à cette température, un autre mécanisme devient opérationnel.

L'utilisation de Me_2AlCl montre malheureusement que ce catalyseur est un peu moins réactif que Et_2AlCl pour la réaction ène (entrée 4).

En comparant les mêmes conditions (entrées 2 et 5), nous pouvons remarquer qu'avec EtAlCl_2 , nous avons obtenu un rendement équivalent mais un rapport d'isomères de 35/65 en faveur de l'isomère *anti* (Spectre V-2)! Les acides de Lewis du type $\text{R}_n\text{AlX}_{3-n}$ peuvent réagir comme des bases de Brønsted, permettant d'éliminer l'hydrogène acide de l'alcool formé pendant la réaction ène (Schéma V-16).

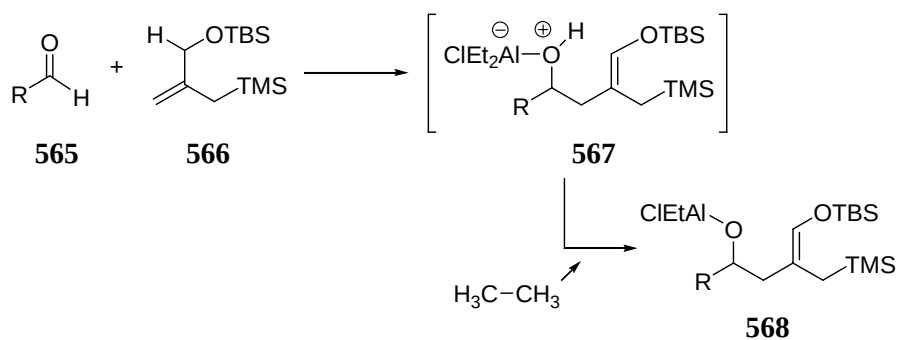


Schéma V-16

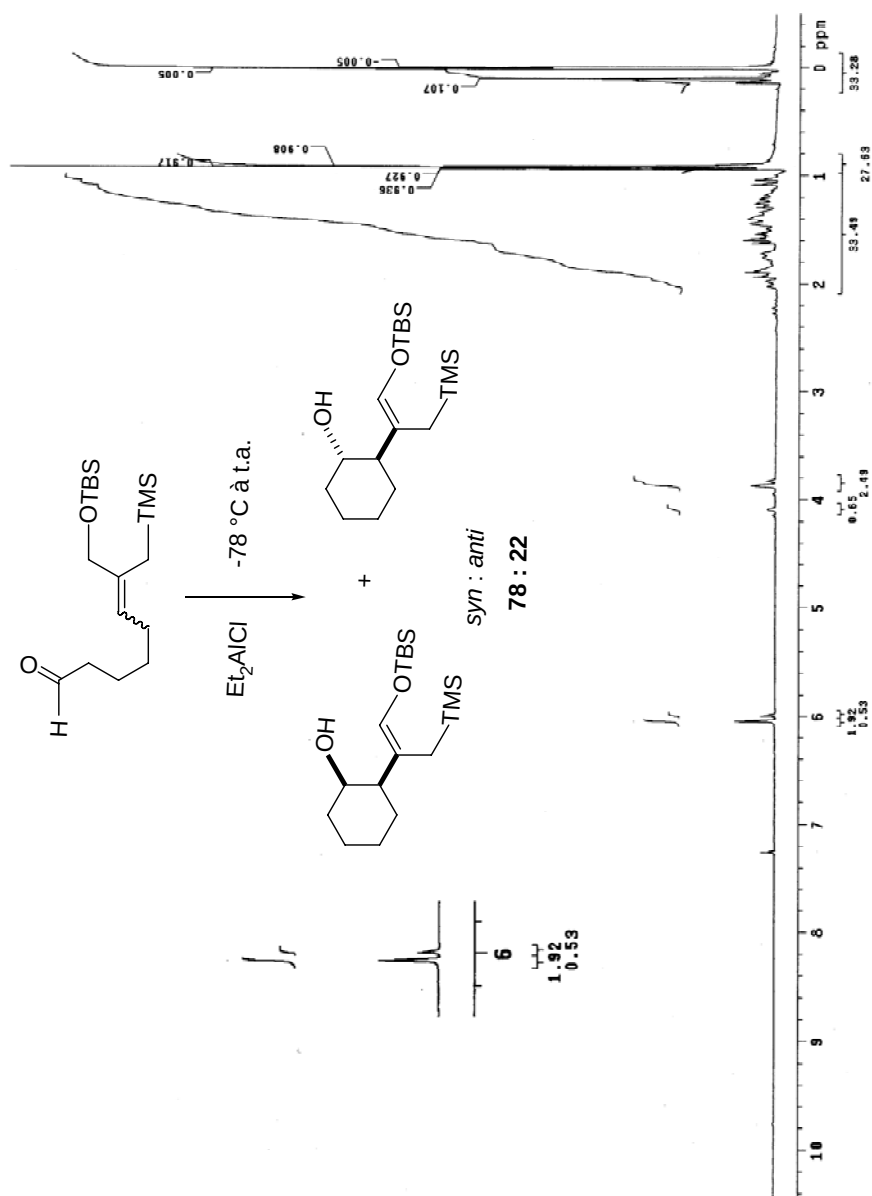
EtAlCl_2 possède un groupe éthyle de moins que Et_2AlCl et peut donc moins facilement capturer ces hydrogènes acides. La formation d'un mélange d'isomères pourrait donc s'expliquer par le fait que, dans ce cas, la

réaction est partiellement catalysée par de l'acide chlorhydrique formé *in situ*, conduisant préférentiellement à l'isomère *anti*, le plus stable.

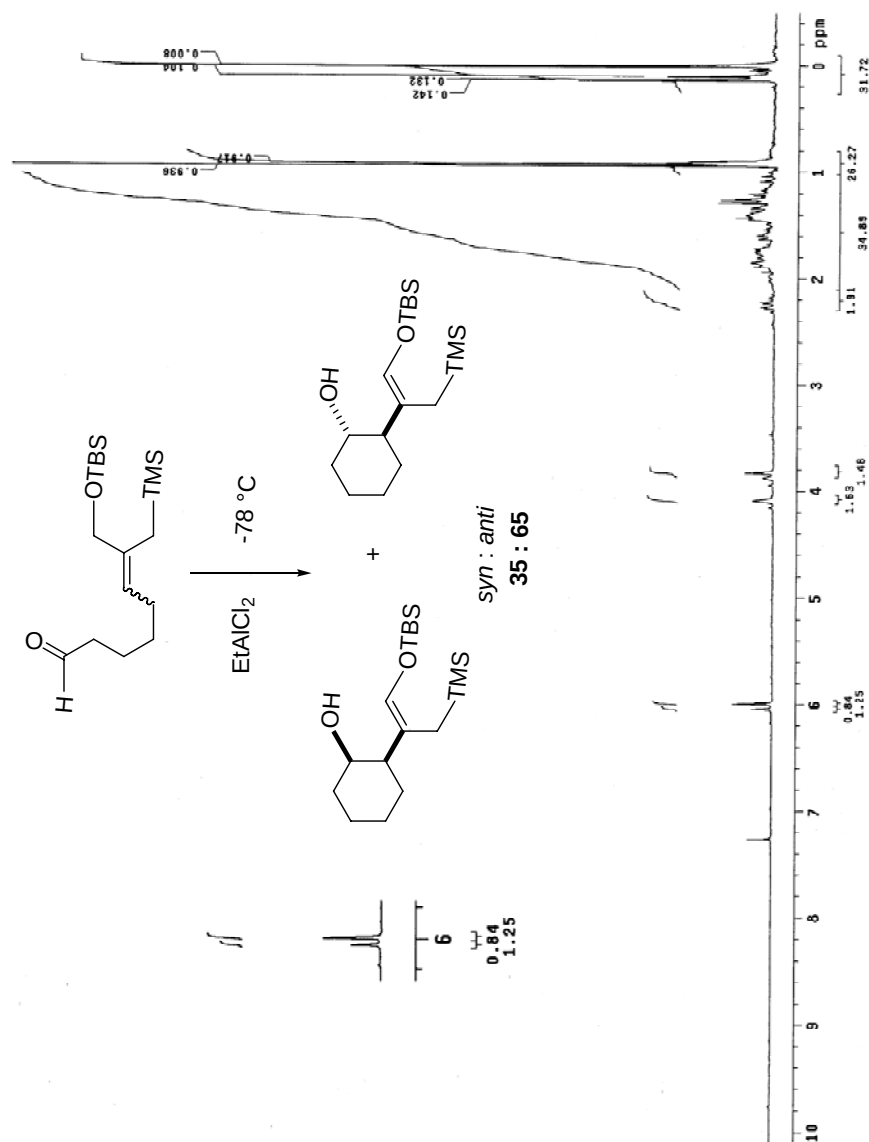
Finalement, nous avons répété cette réaction à plus basse température (-95 °C) en espérant favoriser encore davantage la réaction ène (entrées 6 à 9). Un effet de température est observé mais il n'a pas permis d'améliorer le résultat. En effet, à plus haute concentration (entrée 9), le rendement baisse à nouveau; ceci étant dû au fait que les réactions intermoléculaires deviennent favorisées.

A ce stade, il convient de signaler un résultat intéressant que nous avons obtenu de manière fortuite. Afin de caractériser l'aldéhyde **1000**, ce dernier a été mis en solution dans le CDCl₃. A notre surprise, le spectre obtenu fut celui des adduits ènes **1020**, produits sous la forme d'un mélange d'isomères *syn/anti* 10/90 (spectre V-3). Cette observation suggère l'intervention d'un acide de Brønstedt dans la catalyse de notre réaction ène intramoléculaire. En effet, dans le CDCl₃, il y a souvent des traces d'acide chlorhydrique. A partir de ce moment, pour pouvoir caractériser l'aldéhyde en RMN, le CDCl₃ a du préalablement être traité par du CaCO₃ (Spectre V-4).

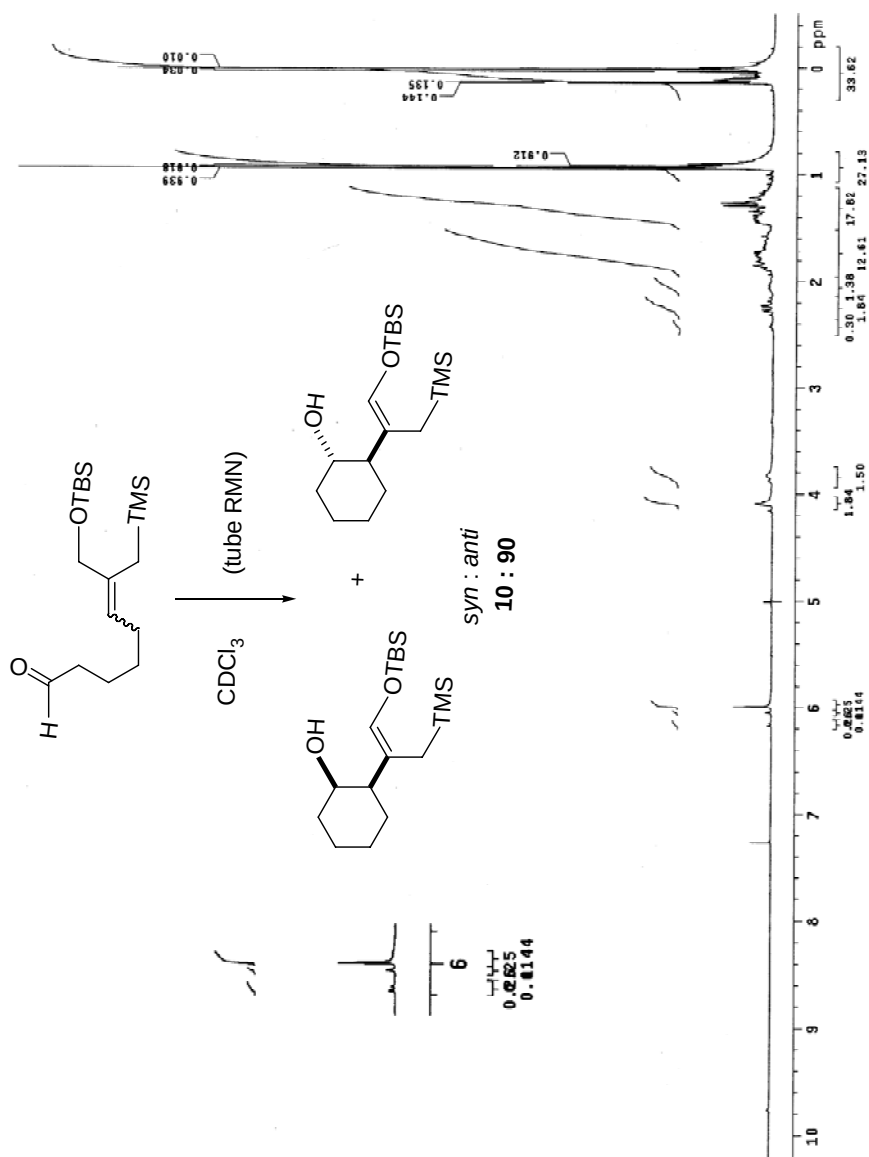
Finalement, nous avons également essayé de séparer les isomères *E* et *Z* à différents stades de notre séquence synthétique. Malheureusement, cette séparation s'est avérée impossible par chromatographie sur silice. Même la meilleure séparation, obtenue à partir des acétal-esters **1010** lors des essais en HPLC analytique, n'est pas suffisante pour une séparation des isomères de manière préparative (Spectre V-5).



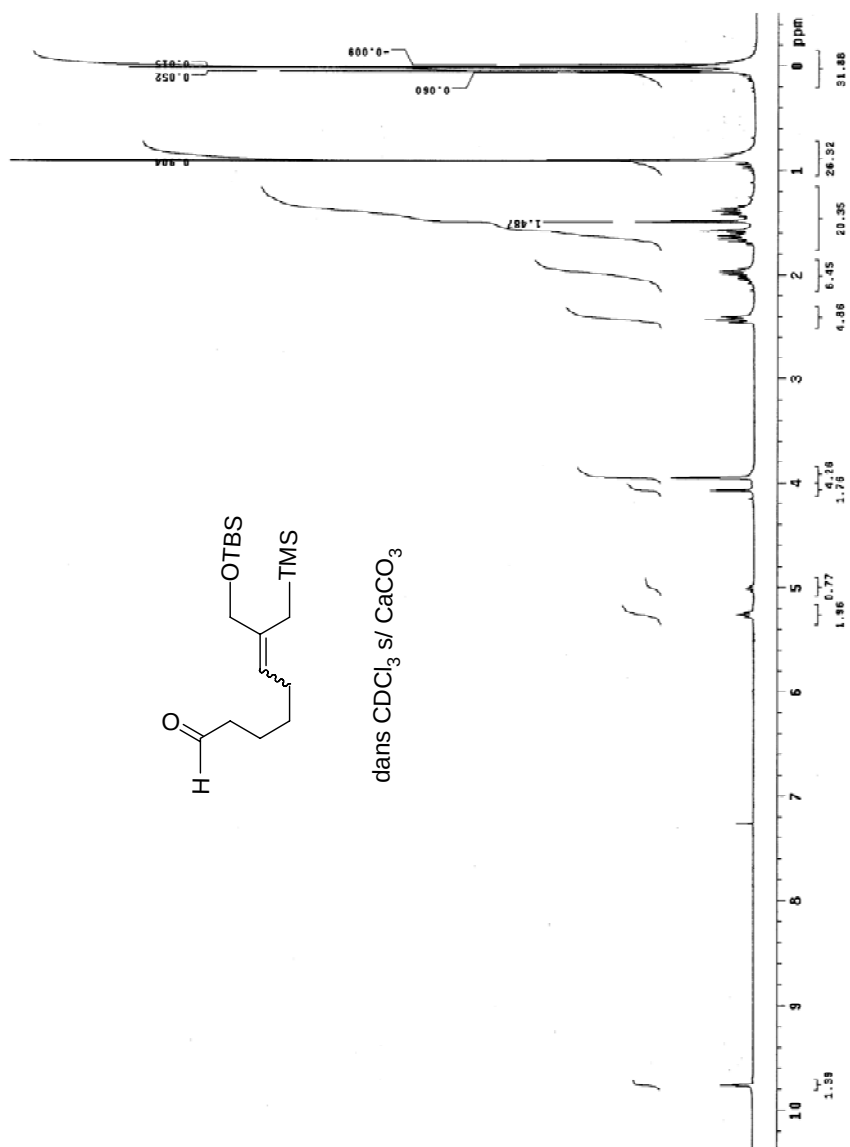
Spectre V-1



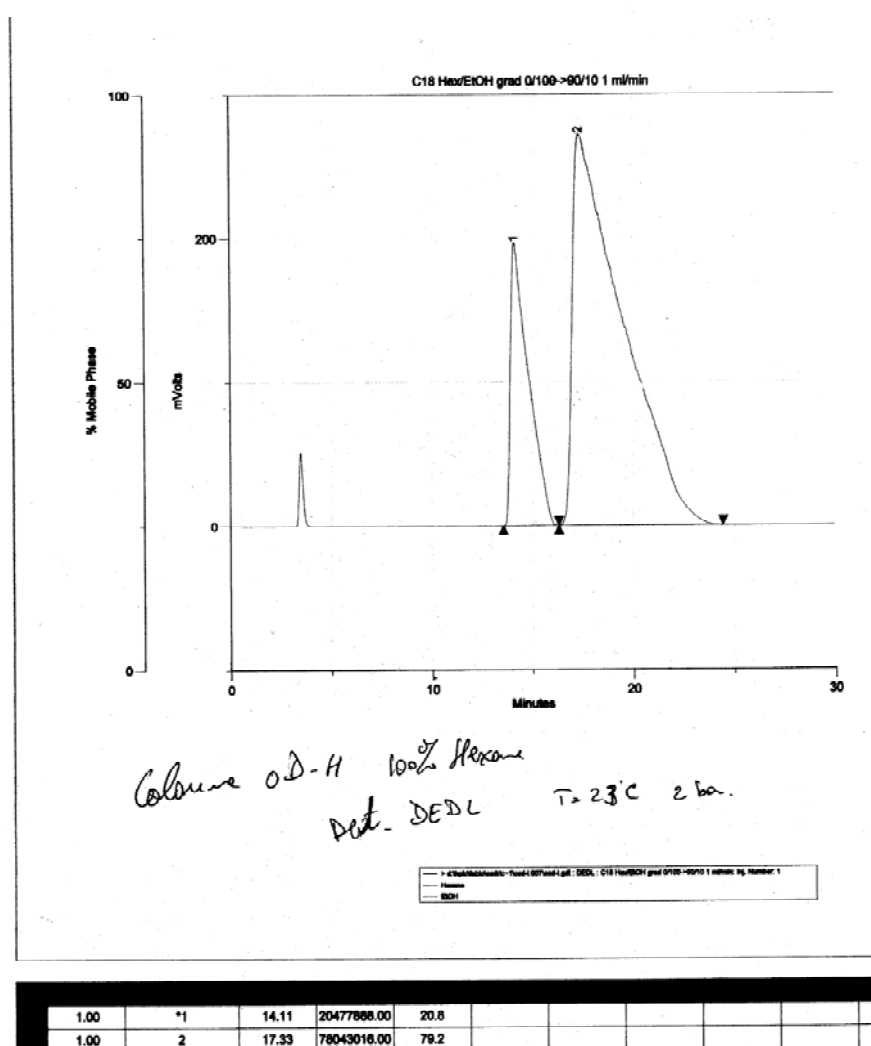
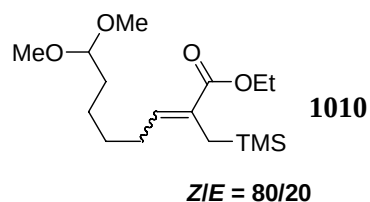
Spectre V-2



Spectre V-3



Spectre V-4



Spectre V-5

V.5. La synthèse des α - méthylène - γ - butyrolactones

Nous avons donc en main le mélange des diols **1014** (Schéma V-9) et l'adduit ène *syn* **1020**. A partir de ces trois composés, il nous est possible de synthétiser les méthylènelactones correspondantes.

Les diols ont été séparés par chromatographie sur gel de silice et engagés dans la réaction d'oxydation au MnO_2 (Schéma V-17). La réaction a été maintenue 24h à température ambiante et les méthylènelactones **75** et **86** ont été obtenues avec de bons rendements.

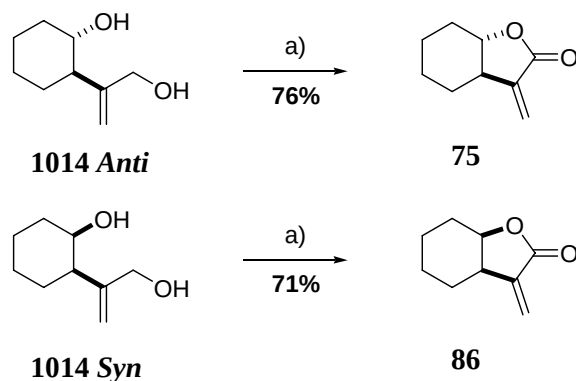


Schéma V-17 - Réactifs et conditions :
a) MnO_2 (20 éq.), KCN (1 éq.), CH_3CN , t.a., 24h

L'adduit ène *syn* **1020** a, quant à lui, été engagé dans la séquence de transformation des adduits ènes en α -méthylène- γ -butyrolactones déjà présentée au chapitre III. Nous avons également obtenu, par cette deuxième voie, la méthylène-lactone *syn* **86** (Schéma V-18).

A notre grande joie, nous avons donc finalement clôturé ce chapitre en isolant les α -méthylène- γ -butyrolactones désirées.

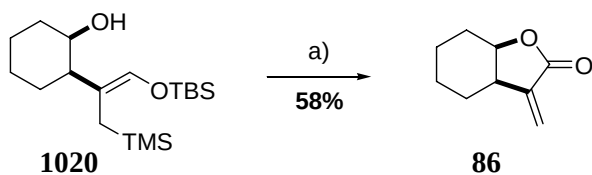


Schéma V-18 - Réactifs et conditions :

- 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.

