

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté des Sciences

Unité de Chimie Organique et Médicinale

Prof. I. E. Markó



ETUDE DE NOUVELLES REACTIONS PERICYCLIQUES EN
CASCADE:
APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'EXO-METHYLENE-LACTONES

Dissertation présentée en
vue de l'obtention du grade
de docteur en sciences

Leclercq Cédric

2006

Merci au Fond pour la recherche dans l'Industrie et l'Agriculture (FRIA),
ainsi qu'à l'Université catholique de Louvain (UCL) pour leur soutien
financier.

*Dreams will often carry us to worlds
that never were.
But without it we go nowhere.*

Les membres du jury:

Prof. S. Vincent (FUNDP)

Prof. O. Riant (UCL)

Prof. J.-F. Gohy (UCL)

Prof. J. Marchand (UCL, président)

Prof. I. E. Markó (UCL, promoteur)

Prof. N. Greeves (Université de Liverpool)

***Arriver au bout d'une thèse, c'est vraiment un sacré parcours...
C'est grâce aux gens qui nous entourent qu'on peut apprendre tant de
choses et mener à bien une si belle aventure...***

Tout d'abord, je voudrais remercier « le Boss » pour ses conseils et son enthousiasme intarissables. Je ne réussirai probablement jamais à le tutoyer mais tout le monde au labo vous le dira, il est plus qu'un simple patron !

Ensuite, il y a « super Juliette » sans qui le labo voguerait on ne sait où, tant elle se dévoue pour tout et pour tout le monde. Sa gentillesse et sa disponibilité n'ont d'égal que son courage pour gérer toutes les tâches à finir « pour hier »...

Bien sûr, je tiens à remercier tous les "habitants" du labo, des très anciens quand je suis arrivé en mémoire jusqu'aux tout nouveaux que je n'aurai pas beaucoup vu pendant ma rédaction. Il me faudrait une deuxième thèse pour vous remercier tous comme il se doit. Les nombreuses discussions entre deux manipulations m'ont souvent donné de bonnes idées pour la suite. Je pense aussi à tous les fanas de cartes et de fléchettes avec qui j'ai passé pas mal des heures de midis à jouer à la cafétéria. Les habitués du vendredi soir avec qui on profite d'un petit resto sympa. Et les accros du badminton pour se bouger un peu pendant la semaine. Enfin, je ne pourrais pas oublier les parties de PES qui me manquent tant depuis le début de la rédaction...

Une petite mention spéciale pour le C327 car c'est évidemment avec ceux-là que j'ai passé le plus de temps. On a souvent dû se débrouiller à quatre sur trois hottes mais ça nous a justement donné l'occasion de mieux se connaître et de pouvoir s'entraider.

Je voudrais tout particulièrement remercier Raf, mon parrain de mémoire, qui, pour moi, restera toujours un peu mon parrain. Je te dois beaucoup de mon apprentissage et je regrette le temps où les parties de bomberman, d'échecs puis de Go égayaient le bureau du C327. Merci également de m'avoir initié à la fantasy pour mon plus grand plaisir !

Il y a aussi Nanard à qui je veux dire un tout grand merci. Tu as toujours été là quand j'avais besoin d'un conseil. Ta disponibilité et ton ouverture d'esprit resteront pour moi un exemple à suivre. Avec toi, j'ai réellement un grand plaisir à discuter et à réfléchir !

Un merci particulier à Mr Robin qui m'a apporté le goût des sciences lors de mes dernières années d'humanité. C'est un peu grâce à vous si je suis là aujourd'hui.

Je tiens à remercier du fond du cœur ma famille : mes parents qui m'ont toujours soutenu en m'aidant à choisir ma voie (c'est grâce à vous si je suis devenu quelqu'un de bien !), ma petite sœur et mon petit frère avec qui il est toujours possible de rire, de discuter et de jouer pour se changer les idées. Chaque week-end à Bruxelles est un grand plaisir mais c'est toujours trop court !

J'aimerais également remercier Mamy-Li et Papy-Li chez qui je suis toujours accueilli comme si je faisais déjà partie de la famille. Mais aussi Natha, Vincent, Baptiste, Sylvain, Anne-So et Yves avec qui les moments à Charleroi ou en ballade sont de vrais moments de plaisirs. Enfin, avec Sandrina et Freddi, c'est particulier, j'ai l'impression d'être avec des amis plutôt qu'avec mes futurs beau-frère et belle-sœur.

Comment oublier les soupers avec les amis et les copains ? Ce sont pour moi des moments de détente privilégiés ! C'est chaque fois l'occasion de retrouver des gens que j'aime beaucoup et de profiter avec eux d'instantanés inoubliables. Merci d'être là, avec une mention toute particulière pour Amouroux et Ballerine Power !

Il y a encore une personne que je veux à tout prix remercier... Tu as été là à plusieurs moments difficiles pour moi et nous avons fait tellement de choses ensemble que tu es un peu devenu mon grand frère... MERCI POUR TOUT BEN !

Je ne pourrais finir cette partie sans parler de Coco. Une chose est sûre, c'est que sans elle, je manquerais souvent d'une partie de moi-même. Quand elle est auprès de moi, j'ai le courage et l'envie d'entreprendre et d'aller de l'avant! Merci de me soutenir et de me supporter jour après jour !

Finalement, je m'excuse envers tout ceux que j'ai oubliés ; j'en profite d'ailleurs pour les remercier aussi !

Résumé	1
Summary	7
Liste des abréviations	13
Avant-propos	17
Chapitre I : Introduction	25
<u>I.1. Biosynthèse</u>	26
<u>I.2. Activités biologiques importantes</u>	29
<u>I.2.1. Activités antitumorales et cytotoxiques</u>	31
<u>I.2.2. Activités allergéniques</u>	35
<u>I.2.3. Activités phytotoxiques</u>	36
<u>I.2.4. Activités antibiotiques</u>	38
<u>I.3. Les différentes voies d'accès vers les α-méthylène-γ-butyrolactones</u>	39
<u>I.3.1. Cyclisation des dérivés 4-hydroxy-2-méthylène-butanoïques</u>	41
<u>I.3.2. Cyclisation des dérivés 2-méthylène-penténoïques</u>	52
<u>I.3.3. Addition de dérivé méthacrylate sur une cétone ou un aldéhyde par catalyse métallique</u>	59
<u>I.3.4. Insertion d'un oxygène par oxydation de Baeyer-Villiger des 2-méthylènenecyclobutanones</u>	68
<u>I.3.5. Insertion de l'oxygène du carbonyle par oxydation des 3-méthylènetétrahydrofurannes</u>	70
<u>I.3.6. Cyclocarbonylation des alcools homoallyliques fonctionnalisés</u>	73

<u>I.3.7. α-Méthylénation des γ-butyrolactones</u>	80
<i>I.3.7.1. L'hydroxyméthylation</i>	81
<i>I.3.7.2. L'aminométhylation</i>	84
<i>I.3.7.3. La thio- et la sélénométhylation</i>	86
<i>I.3.7.4. La méthylation décarboxylante</i>	86
<i>I.3.7.5. Transformation des α-méthyl-lactones</i>	88
<u>I.3.8. Quelques méthodes diverses</u>	90
<i>I.3.8.1. Les hydrazones et le couplage de Stille</i>	90
<i>I.3.8.2. Les phosphonates et la réaction de Emmons-Horner-Wadsworth</i>	92
<i>I.3.8.3. La réaction de rétro-Diels-Alder</i>	93
<i>I.3.8.4. Les réarrangements de cyclopropanes</i>	95
<i>I.3.8.5. Les réactions de cycloisomérisation</i>	97
<i>I.3.8.6. Les cyclisations radicalaires</i>	98
<i>I.3.8.7. La réaction de Baylis-Hillman intramoléculaire</i>	100
<u>I.3.9. Conclusions</u>	101
 Chapitre II : Un nouveau réarrangement tandem Claisen-ène: présentation et théorie	 105
<u>II.1. Les méthodes de synthèse des allylvinyléthers</u>	108
<u>II.1.1. Réactions de vinylation des alcools allyliques par transétherification.</u>	108
<u>II.1.2. Les réactions d'oléfination</u>	111
<u>II.1.3. Les séquences addition de vinyle/allyle masqué et élimination</u>	114
<u>II.1.4. La transformation des acétals</u>	116

II.1.5. Le couplage au cuivre des vinylodures	116
II.1.6. La séquence α -formylation des cétones et O-allylation	117
II.1.7. La réaction d'isomérisation des diallyl-éthers	118
II.1.8. Les réarrangements dérivés du Claisen	119
II.2. Le réarrangement de Claisen	122
II.2.1. Les aspects mécanistiques et cinétiques	123
II.2.2. Les facteurs influençant la vitesse de réaction	126
II.2.2.1. L'influence des substituants	126
II.2.2.2. L'influence des charges	130
II.2.2.3. L'influence des catalyseurs	134
II.2.2.4. Les autres paramètres	141
II.3. La condensation ène	145
II.3.1. Les aspects mécanistiques et cinétiques	146
II.3.2. La catalyse asymétrique dans la réaction carbonyle-ène	150
II.3.2.1. La cyclisation ène	150
II.3.2.2. La réaction carbonyle-ène intermoléculaire	151
II.4. Les antécédents Claisen-ène de la littérature	164
Chapitre III : Un nouveau réarrangement tandem Claisen-ène : résultats et discussion	173
III.1. Les travaux antérieurs réalisés au laboratoire	173
III.1.1. La réaction ène et la réaction ISMS	173
III.1.2. La réaction « one-pot » Claisen-ène	178

<u>III.2. Les objectifs de cette thèse</u>	182
<u>III.3. L'exemplification de la réaction « one-pot » Claisen-ène</u>	183
<u>III.3.1. La synthèse des allylvinyléthers</u>	184
<u>III.3.2. Les réactions « one-pot » Claisen-ène</u>	188
<u>III.3.3. Les réactions « globales »</u>	195
<u>III.3.4. La synthèse des α-méthylène-γ-butyrolactones</u>	197
 Chapitre IV : Les allylsilanes substitués pour la synthèse d'α-méthylène-γ-butyrolactones variées et/ou bicycliques.	201
<u>IV.1. Les méthodes de synthèse des allylsilanes substitués</u>	202
<u>IV.1.1. La réaction [2+2] des éther-oxydes acétyléniques</u>	202
<u>IV.1.2. La réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth</u>	207
<u>IV.1.3. La réaction de couplage avec les β-triméthylsilyl-esters</u>	212
<u>IV.1.4. La carboxylation des triméthylsilyllallènes</u>	214
<u>IV.1.5. La carbométallation au cuivre</u>	215
<u>IV.1.6. La carbométallation avec $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{R}_3\text{Al}$</u>	220
<u>IV.1.7. La transformation des séléniures acétyléniques</u>	228
<u>IV.2. Les allylsilanes substitués : résultats et discussion</u>	233
<u>IV.2.1. Les premiers essais de carbométallation</u>	233
<u>IV.2.2. La réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth</u>	235
<u>IV.2.3. La réaction ène avec les allylsilanes substitués</u>	238
<u>IV.2.4. La synthèse des α-méthylènes-γ-butyrolactones</u>	254

Chapitre V : La version intramoléculaire pour la synthèse d' α-méthylène-γ-butyrolactones bicycliques fusionnées.	257
<u>V.1. L'acétal-allylsilane - synthèse et déprotection</u>	261
<u>V.2. L'acétal mixte-allylsilane - synthèse et déprotection</u>	267
<u>V.3. Les dithi(ol)ane-allylsilanes – synthèses et déprotection</u>	270
<u>V.4. La réaction ène intramoléculaire</u>	273
<u>V.5. La synthèse des α-méthylène-γ-butyrolactones</u>	282
 Chapitre VI : Conclusions et perspectives	285
<u>VI.1. Conclusions</u>	285
<u>VI.2. Perspectives</u>	298
 Chapitre VII : Experimental section	305
<u>VII.1. Instrumentation/procedure</u>	305
<u>VII.2. List of compounds</u>	307
<u>VII.3. Synthesis of reactives</u>	312
<u>VII.3.1. Synthesis of manganese dioxide</u>	312
<u>VII.3.2. Synthesis of thiophenyl chloride</u>	312
<u>VII.4. Synthesis of pent-3-en-2-ol</u>	313

<u>VII.5. Synthesis of 6,6-dimethoxyhexanal</u>	314
<u>VII.6. Synthesis of allylsilane 379</u>	316
VII.6.1. 2-trimethylsilyl-3-trimethylsilyloxy-propene	316
VII.6.2. 2-trimethylsilylmethyl-prop-2-en-1-ol	318
VII.6.3. 2-(<i>tert</i> butyldimethyl-silyloxymethyl)-3-trimethyl-silylpropene	319
<u>VII.7. Synthesis of allylvinylethers</u>	321
VII.7.1. 3-methyl-1-(vinylloxy)but-2-ene	321
VII.7.2. (<i>E</i>)-1-(vinylloxy)hex-2-ene	322
VII.7.3. 2-methyl-3-(vinylloxy)prop-1-ene	323
VII.7.4. (<i>E</i>)-4-(vinylloxy)pent-2-ene	325
VII.7.5. (<i>Z</i>)-1-(vinylloxy)hex-2-ene	326
VII.7.6. (<i>E</i>)-3,7-dimethyl-1-(vinylloxy)octa-2,6-diene	328
<u>VII.8. The “one-pot” Claisen-ene reactions</u>	329
VII.8.1. (<i>Z</i>)-1-(<i>tert</i> butyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)-methyl)-6,6-dimethyl-octa-1,7-dien-4-ol	329
VII.8.2. (<i>Z</i>)-1-(<i>tert</i> butyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)-methyl)-6-propyl-octa-1,7-dien-4-ol	331
VII.8.3. (1 <i>Z</i> ,7 <i>E</i>)-1-(<i>tert</i> butyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethyl-silyl)-methyl)-6-methyl-nona-1,7-dien-4-ol	334
VII.8.4. (<i>Z</i>)-1-(<i>tert</i> butyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)- methyl)-6-propyl-octa-1,7-dien-4-ol	336
<u>VII.9. The “sequential” reactions</u>	338
VII.9.1. (<i>Z</i>)-1-(<i>tert</i> butyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)-methyl)-6,6-dimethyl-octa-1,7-dien-4-ol	338

VII.9.2. <u>(Z)-1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethyl-silyl)-methyl)-6-propyl-octa-1,7-dien-4-ol</u>	339
VII.9.3. <u>(1Z,7E)-1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethyl-silyl)-methyl)-6-methyl-nona-1,7-dien-4-ol</u>	340
VII.9.4. <u>(Z)-1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethyl-silyl)-methyl)-6-propyl-octa-1,7-dien-4-ol</u>	341
VII.9.5. <u>(Z)-5-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-1-(4-tertbutyl-1-vinylcyclohexyl)-4-((trimethylsilyl)-methyl)-pent-4-en-2-ol</u>	342
VII.10. Synthesis of the α-methylene-γ-butyrolactones	344
VII.10.1. <u>dihydro-5-(2,2-dimethylbut-3-enyl)-3-methylene-furan-2(3H)-one</u>	344
VII.10.2. <u>dihydro-3-methylene-5-(2-vinylpentyl)-furan-2(3H)-one</u>	347
VII.10.3. <u>dihydro-3-methylene-5-((E)-2-methylpent-3-enyl)-furan-2(3H)-one</u>	340
VII.10.4. <u>5-((4-tert-butyl-1-vinylcyclohexyl)methyl)-dihydro-3-methylenefuran-2(3H)-one</u>	352
VII.11. Synthesis of the substituted allylsilanes	355
VII.11.1. <u>ethyl-1-((trimethylsilyl)methyl)diethoxy-phosphonoacétate</u>	355
VII.11.2. <u>tertbutyl-1-((trimethylsilyl)methyl)diethoxy-phosphonoacétate</u>	357
VII.11.3. <u>ethyl-2-((trimethylsilyl)methyl)but-2-enoate</u>	358
VII.11.4. <u>tertbutyl-2-((trimethylsilyl)methyl)but-2-enoate</u>	360
VII.11.5. <u>ethyl-2-((trimethylsilyl)methyl)hex-2-enoate</u>	362

VII.11.6. <u>1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)-methyl)but-2-ene</u>	364
VII.11.7. <u>ethyl-8,8-dimethoxy-2-((trimethylsilyl)-methyl)oct-2-enoate</u>	366
VII.11.8. <u>1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)methyl)-8,8-dimethoxyoct-2-ene</u>	369
VII.12. <u>Synthesis of the ene adducts</u>	371
VII.12.1. <u>(Z)-1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)methyl)-3-methylhepten-4-ol</u>	371
VII.12.2. <u>(Z)-1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)-methyl)-3-methyl-4-cyclohexylbut-1-en-4-ol</u>	373
VII.12.3. <u>(Z)-1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)methyl)-3-methyl-4-phenylbut-1-en-4-ol</u>	376
VII.13. <u>Synthesis of the tetrahydropyrans</u>	378
VII.13.1. <u>((2R,3S,5S,6S)-tetrahydro-5-methyl-4-methylene-2,6-dipropyl-2H-pyran-3-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane</u>	378
VII.13.2. <u>((2R,3S,5R,6S)-tetrahydro-5-methyl-4-methylene-2,6-dipropyl-2H-pyran-3-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane</u>	380
VII.13.3. <u>((2R,3S,5S,6S)-6-cyclohexyl-tetrahydro-5-methyl-4-methylene-2-propyl-2H-pyran-3-yloxy)(tert-butyl)-dimethylsilane</u>	382
VII.13.4. <u>((2R,3S,5R,6S)-6-cyclohexyl-tetrahydro-5-methyl-4-methylene-2-propyl-2H-pyran-3-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane</u>	385
VII.13.5. <u>((2R,3S,5S,6S)-2-cyclohexyl-tetrahydro-5-methyl-4-methylene-6-propyl-2H-pyran-3-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane</u>	387

<u>VII.14. 2-(1-hydroxyprop-2-en-2-yl)cyclohexanol</u>	389
<u>VII.15. Deprotections of the masqued aldehydes</u>	391
VII.15.1. <u>ethyl-7-formyl-2-((trimethylsilyl)methyl)-hept-2-enoate</u>	391
VII.15.2. <u>1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)methyl)-8-methoxy-8-phenylthioxy-oct-2-ene</u>	393
VII.15.3. <u>1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)methyl)-8-dithiolane-oct-2-ene</u>	395
VII.15.4. <u>1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)methyl)-8-dithiane-oct-2-ene</u>	398
VII.15.5. <u>1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-((trimethylsilyl)methyl)-7-formyl-hept-2-ene</u>	401
<u>VII.16. 1-(tertbutyldimethyl-silyloxy)-2-(2-hydroxycyclohexyl)-3-((trimethylsilyl)-prop-1-ene</u>	403
<u>VII.17. Synthesis of the α-methylene-γ-butyrolactones</u>	405
VII.17.1. <u>syn-hexahydro-3-methylene-benzofuran-2(3H)-one</u>	405
VII.17.2. <u>anti-hexahydro-3-methylene-benzofuran-2(3H)-one</u>	407
VII.17.3. <u>syn-hexahydro-3-methylene-benzofuran-2(3H)-one</u>	408
VII.17.4. <u>syn-dihydro-4-methyl-3-methylene-5-propylfuran-2(3H)-one</u>	409
VII.17.5. <u>anti-dihydro-4-methyl-3-methylene-5-propylfuran-2(3H)-one</u>	411
VII.17.6. <u>anti-5-cyclohexyl-dihydro-4-methyl-3-methylene-furan-2(3H)-one</u>	414

<u>VII.17.7. <i>syn</i>-5-cyclohexyl-dihydro-4-methyl-3-methylene-furan-2(3H)-one</u>	416
---	-----

