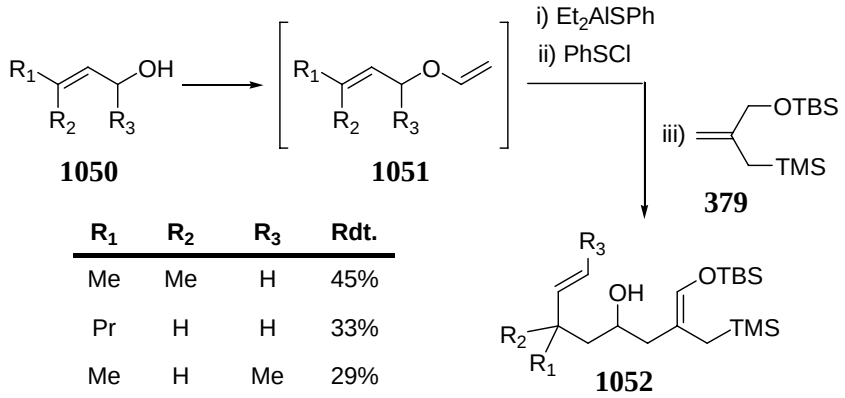
Résumé

Depuis plusieurs années, notre laboratoire s'intéresse à l'élaboration d'une méthode facile, concise et générale pour la synthèse d'α-méthylène-γ-butyrolactones. Ces lactones sont des sous-unités omniprésentes dans une grande variété de produits naturels biologiquement actifs.

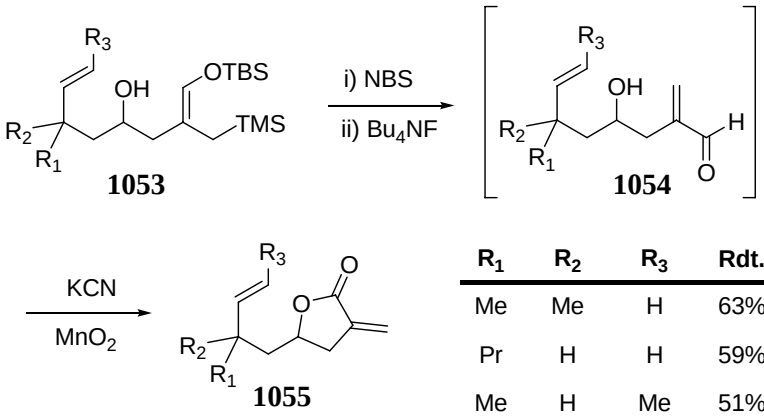
Nous avons débuté notre travail par la mise au point d'une nouvelle méthode pour la formation rapide de ces α-méthylène-γ-butyrolactones, utilisant comme étape-clef une réaction « one-pot » Claisen-ène. Au départ des alcools allyliques **1050**, les adduits ène **1052** ont été obtenus par une réaction « globale » comportant en fait 4 étapes distinctes (Schéma 1). La purification des allylvinyléthers ayant posé des problèmes à cause de leur grande volatilité (rendements bruts : 75-85%, rendements en produits purs : 7-30%), ces derniers n'ont pas été isolés mais directement utilisés dans la réaction « one-pot ».



R_1	R_2	R_3	Rdt.
Me	Me	H	45%
Pr	H	H	33%
Me	H	Me	29%
H	Pr	H	32%

Schéma 1

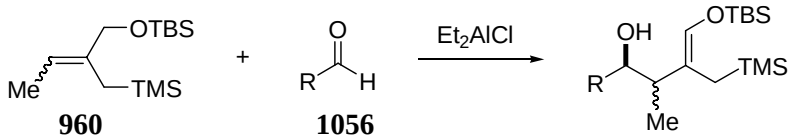
Ensuite, ces adduits ène ont été transformés, de nouveau par l'intermédiaire d'une réaction « one-pot », générant les α-méthylènes-γ-butyrolactones correspondantes **1055** (Schéma 2).



R_1	R_2	R_3	Rdt.
Me	Me	H	63%
Pr	H	H	59%
Me	H	Me	51%

Schéma 2

Nous avons ensuite synthétisé l'allylsilane substitué **960** afin d'étudier la sélectivité de la réaction ène avec ce genre de substrat (Schéma 3). Les adduits ène sont obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères *syn*/*anti* toujours en faveur de l'isomère *syn*.

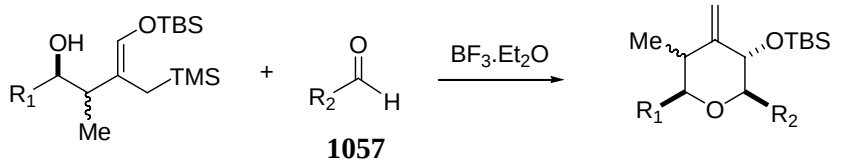


Z/*E* = 80/20

R = Pr	**963**	***syn*/*anti***	**= 80/20**	**65%**
R = Cy	**978**	***syn*/*anti***	**= 70/30**	**49%**
R = Ph	**976**	***syn*/*anti***	**= 65/35**	**35%**

Schéma 3

La stéréochimie des adduits ène a été déterminée en les transformant par réaction I.M.S.C. en tétrahydropyrannes correspondants (Schéma 4). Après les avoir séparés par chromatographie sur gel de silice, le traitement des adduits ène avec $BF_3.Et_2O$ en présence de divers aldéhydes a fourni les tétrahydropyrannes correspondants. L'étude de la stéréochimie des produits nous a poussé à proposer un nouvel état de transition pour la réaction ène en considérant les approches "endo" et "exo" de l'allylsilane substitué sur l'aldéhyde.

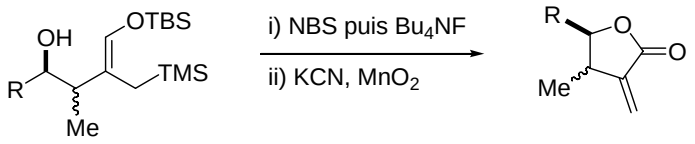


963 ou **978** **1057**

Syn	R_1 = Pr	R_2 = Pr	**968**	**94%**
	R_1 = Pr	R_2 = Cy	**983**	**75%**
	R_1 = Pr	R_2 = Ph	**984**	**15%**
	R_1 = Cy	R_2 = Pr	**979**	**85%**
Anti	R_1 = Pr	R_2 = Pr	**969**	**78%**
	R_1 = Cy	R_2 = Pr	**980**	**54%**

Schéma 4

Ces adduits ène ont alors été transformés pour fournir les α-méthylène-γ-butyrolactones désirées **994-997** (Schéma 5). On a donc ainsi obtenus des méthylènelactones disubstituées variées.



963 ou **978**

Syn	R = Pr	**994**	**63%**
	R = Cy	**996**	**29%**
Anti	R = Pr	**995**	**58%**
	R = Cy	**997**	**25%**

Schéma 5

Enfin, nous avons développé une version intramoléculaire de l'approche des allylsilanes substitués afin d'obtenir les α-méthylène-γ-butyrolactones bicycliques fusionnées **75** et **86** (Schéma 6).

Dans un premier temps, l'allylsilane-acétal **1013** a été formé. Malheureusement, la déprotection de ce dernier n'a jamais donné l'aldéhyde **1000**. Par contre, en présence de CAN, les diols **1014** ont été obtenus et, oxydés au MnO_2, ils donnent les méthylènelactones désirées **75** et **86**.

Ensuite, l'acétal a été transformé en dithiane **1019** et dithiolane **1018** et la déprotection de ceux-ci nous a donné l'aldéhyde **1000**. Cet aldéhyde a subi la réaction ène intramoléculaire pour fournir exclusivement l'adduit ène *syn* **1020** qui a finalement été converti en l'α-méthylène-γ-butyrolactone *syn* **86**.

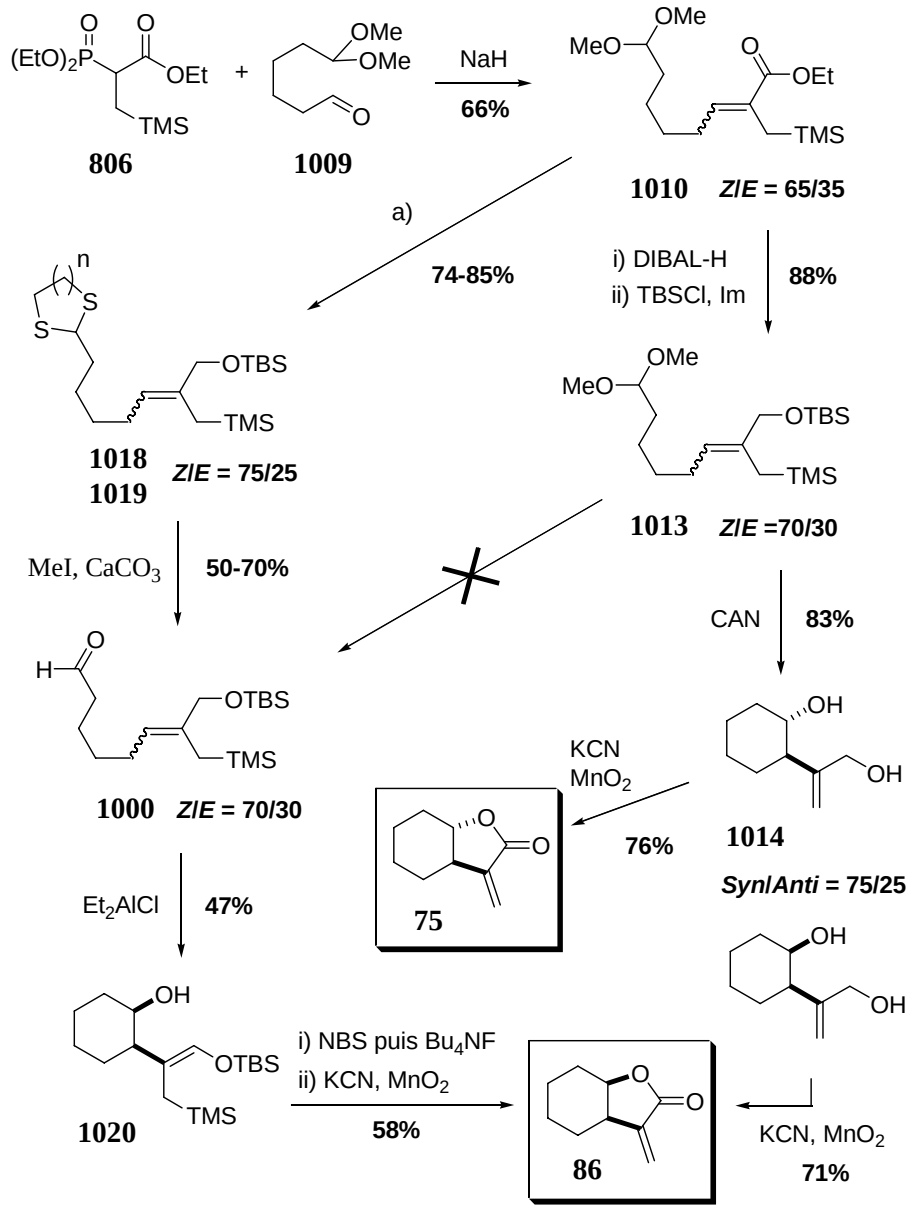
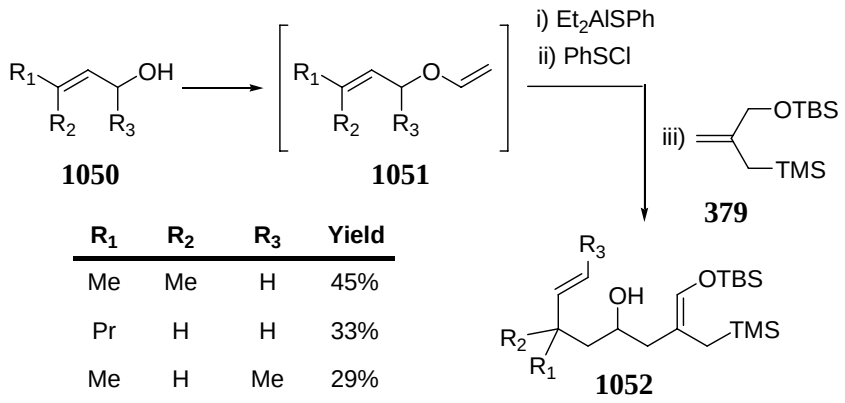


Schéma 6 - Réactifs :
a) 1. HCOOH puis $HS(CH_2)_nSH$
2. DIBAL-H puis TBSOTf, Im

Summary

For the past few years, our laboratory has been interested in the development of a simple, concise and broad method for the synthesis of α-methylene-γ-butyrolactones. These lactones are ubiquitous subunits in a wide variety of biologically active natural products.

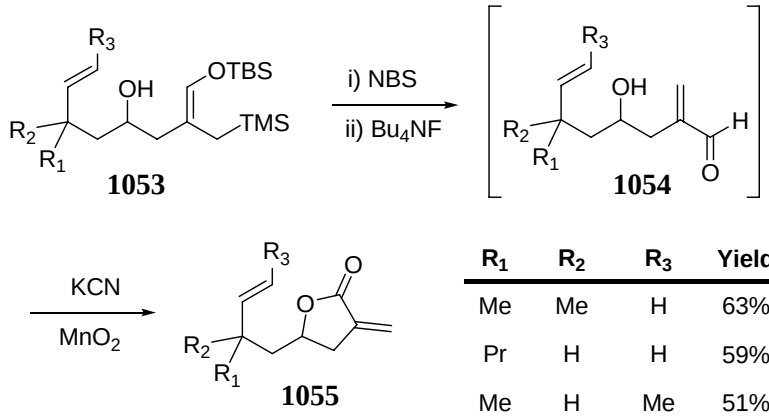
Our Ph. D. work began with the development of a novel procedure for the efficient and flexible preparation of these α-methylene-γ-butyrolactones, using a « one-pot » Claisen-ene reaction as key-step. Ene adducts **1052** were obtained from the allylic alcohols **1050** by a sequence comprising 4 discrete steps (Scheme 1). Since the purification of the allylvinylethers was problematic due to their high volatility (75-85% crude yield, 7-30% purified yield). The former were not isolated but were directly engaged in the « one-pot » reaction.



R_1	R_2	R_3	Yield
Me	Me	H	45%
Pr	H	H	33%
Me	H	Me	29%
H	Pr	H	32%

Scheme 1

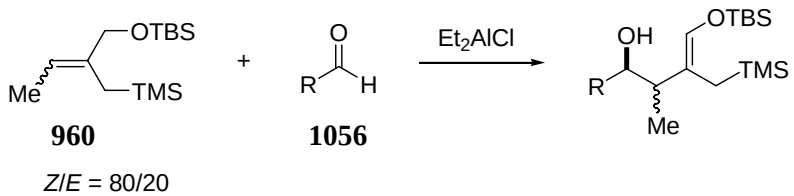
The ene adducts were then converted, once more through a « one-pot » reaction, into the corresponding α-methylene-γ-butyrolactones **1055** (Scheme 2).



R_1	R_2	R_3	Yield
Me	Me	H	63%
Pr	H	H	59%
Me	H	Me	51%

Scheme 2

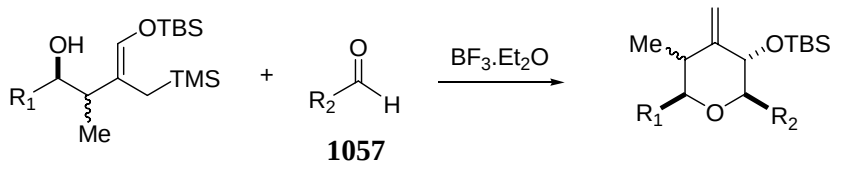
Subsequently, we have synthesized the substituted allylsilane **960** in order to study the selectivity of the ene reaction with this type of substrate (Scheme 3). The resulting ene adducts were obtained as a mixture of *syn*/*anti* isomers favouring the *syn* isomer.



R = Pr	**963**	***syn*/*anti* = 80/20**	**65%**
R = Cy	**978**	***syn*/*anti* = 70/30**	**49%**
R = Ph	**976**	***syn*/*anti* = 65/35**	**35%**

Scheme 3

The stereochemistry of the ene adducts was determined *via* their transformation, by I.M.S.C. reaction, in the corresponding tetrahydropyran derivatives (Scheme 4). After separation of the ene adducts by silica-gel chromatography, they were treated with $BF_3.Et_2O$ in the presence of various aldehydes to afford the corresponding tetrahydropyrans. The stereochemical study of all these products drove us to propose a new transition state for these ene reaction. We thus proposed to consider the "endo" and "exo" approaches of the substituted allylsilane onto the aldehyde.

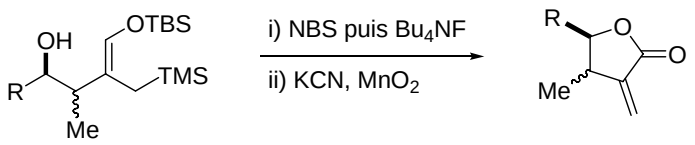


963 ou **978** **1057**

Syn	R_1 = Pr	R_2 = Pr	**968**	**94%**
	R_1 = Pr	R_2 = Cy	**983**	**75%**
	R_1 = Pr	R_2 = Ph	**984**	**15%**
	R_1 = Cy	R_2 = Pr	**979**	**85%**
Anti	R_1 = Pr	R_2 = Pr	**969**	**78%**
	R_1 = Cy	R_2 = Pr	**980**	**54%**

Scheme 4

The ene adducts were then converted to the desired α-methylene-γ-butyrolactones **994-997** (Scheme 5). We have thus developed a short and efficient route towards various disubstituted methylenelactones.



963 ou **978**

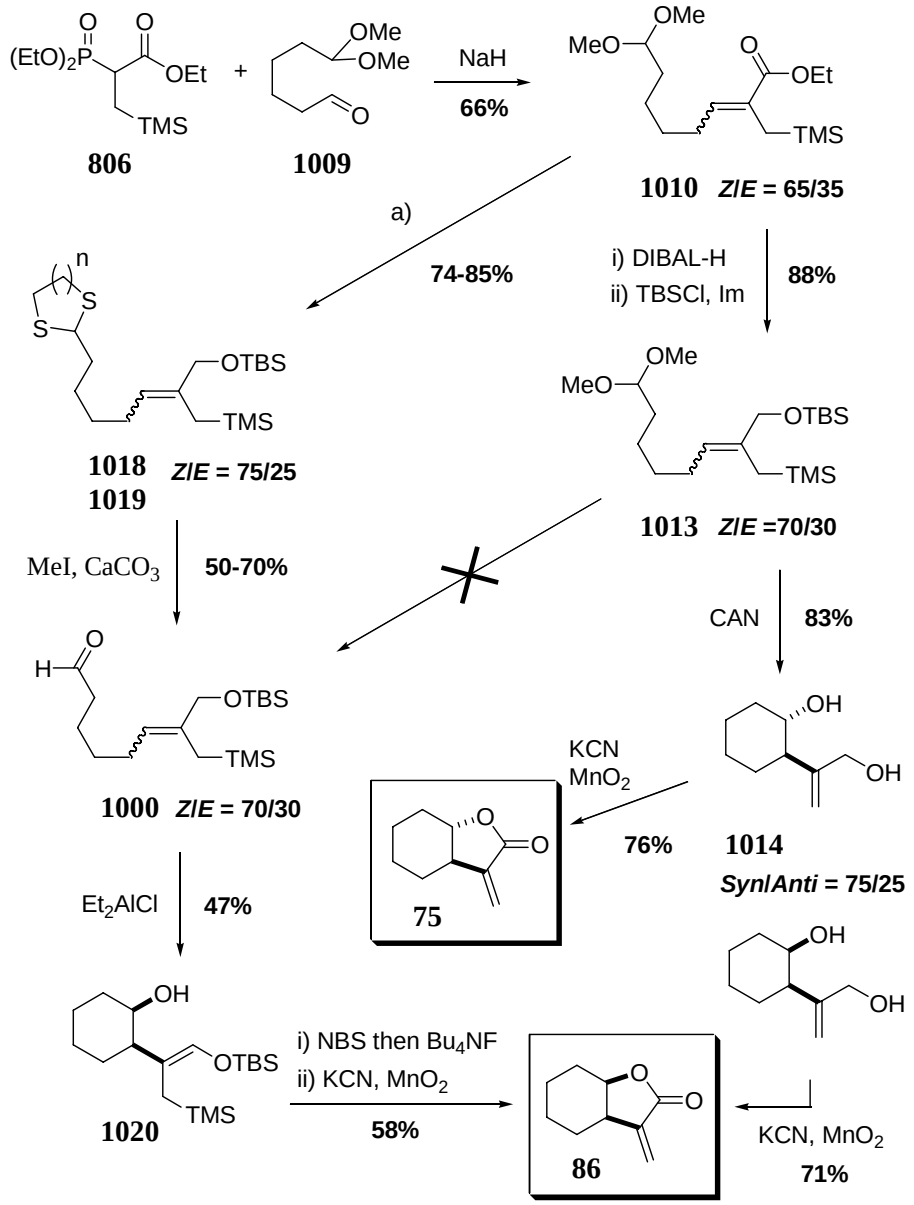
Syn	R = Pr	**994**	**63%**
	R = Cy	**996**	**29%**
Anti	R = Pr	**995**	**58%**
	R = Cy	**997**	**25%**

Scheme 5

Finally, we have developed an intramolecular version of the approach employing substituted allylsilanes, in order to access the fused bicyclic α-methylene-γ-butyrolactones **75** and **86** (Scheme 6).

First of all, we have prepared the allylsilane-acetal **1013**. Unfortunately, the deprotection of the latter didn't afford the aldehyde **1000**. Nevertheless, the diols **1014** were obtained upon treatment with CAN and, following oxidation with MnO_2, the desired methylenelactones **75** and **86** were obtained.

On the other hand, the acetal moiety was exchanged for the dithiane **1019** and the dithiolane **1018**. Deprotection of these compounds led cleanly to the aldehyde **1000**. This aldehyde was then subjected to intramolecular ene reaction, providing exclusively the *syn* ene adduct **1020**. This adduct was finally converted to the *syn* α-methylene-γ-butyrolactone **86**.



Scheme 6 - Reagents :
a) 1. HCOOH then $HS(CH_2)_nSH$
2. DIBAL-H then TBSOTf, Im

Liste des abréviations

Ac = acyle

add. = addition

AIBN = azo-bis-*iso*butyronitrile

A.L. = acide de Lewis

APTS, *p*-TsOH = acide *para*-toluènesulfonique

Ar = aryle

Bn = benzyle

Bu, *n*-Bu = *n*-butyle

***i*Bu =** *iso*-butyle

***s*-Bu =** *sec*-butyle

***t*Bu, *t*-Bu** = *tert*-butyle

bs = singulet large

°C = degree Celsius

CAN = nitrate d'ammonium et de cérium

cat. = catalyseur

***p*-ClPh** = *para*-chlorophényle

cod = cyclooctadiène

conv. = conversion

Cp = cyclopentadiényle

Cy = cyclohexyle

Δ = chauffage

δ = déplacement chimique

d = doublet

dil. = dilué

DABCO = 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octane

DBB = di-*tert*butyl-benzyle

DBN = 1,5-diazabicylo-[4.3.0]-non-5-ène

DBU = 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-undec-7-ène

DCC = dicyclohexyl-carbodiimide

DCE = dichloroéthane

DCM = dichlorométhane

DEAD = diéthyl-azodicarboxylate

DHP = dihydropyranne

DIBAL-H = hydrure de di-*iso*butyl-aluminium

DME = diméthoxyéthane

DMF = *N*,*N*'-diméthylformamide

DMI = 1,3-diméthyl-imidazolidinone

DMP = Dess-Martin Reagent (réactif de Dess-Martin)

DMSO = diméthylsulfoxyde

dppb = 1,4- *bis*(diphényl-phosphino)butane

E^+ = électrophile

e.e. = excès énantiomérique

EI = electronic ionisation (ionisation électronique)

E.P. = éther de pétrole

éq. = équivalent

Et = éthyle

fod = 6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-3,5-octadionate

g = gramme

h = heure

hν = irradiation à la lumière

HMPA, HMPT = hexaméthylphosphor(otri)amide

HRMS = High Resolution Mass Spectroscopy (spectroscopie de masse de haute résolution)

(M)Hz = (méga)hertz

Im = imidazole

IMSC = Intramolecular Sakuraï Cyclisation (cyclisation de Sakuraï intramoléculaire)

I.R. = infrared (infra-rouge)

J = constante de couplage

j = jour

LDA = amidure de di*iso*propyl-aluminium

m = massif

M = métal ou molaire

MABR = bis(4-bromo-2,6-di-*tert*-butylphénoxy)-méthylaluminium

MAPH = bis(2,6-di-phényl-phénoxy)-méthylaluminium

***m*CPBA** = acide *méta*chloro-perbenzoïque

Me = méthyle

MEM = méthoxyéthoxyméthyle

mg = milligramme

min. = minute

mmol = millimole

mol = mole

Ms = mésyle

MS = molecular sieves (tamis moléculaire)

N = normal

NBS = *N*-bromo-succinimide

NCS = *N*-chloro-succinimide

NIS = *N*-iodo-succinimide

NMO = oxyde de *N*-méthyl-morpholine

Np = naphtalène

Nu = nucléophile

P = groupe protecteur

PCC = chlorochromate de pyridinium

PDC = dichromate de pyridinium

***n*-pent =** *n*-pentyle

PE = pyrolyse éclair

Ph = phényle

Pht = phtalimide

Pr = propyle

***n*-Pr =** *n*-propyle

***i*Pr, *i*-Pr =** *iso*-propyle

PP = pyrophosphate

ppm = part par million

PPTS = *para*-toluènesulfonate de pyridinium

Py = pyridine

q = quadruplet

quint = quintuplet

r.d. = rapport diastéréoisomérique

Rend., Rdt = rendement

RMN = Résonance Magnétique Nucléaire

s = singulet

t = triplet

t.a. = température ambiante

TBAF = fluorure de tétrabutylammonium

TBS = tert-butyldiméthysilyle

TfO = triflate

TFA = acide trifluoroacétique

THF = tétrahydrofuranne

THP = tétrahydropyranne

TIPS = tri*iso*propylsilyle

TMEDA = tétraméthyléthylènediamine

TMS = triméthylsilyle

TPAP = perruthénate de tétrapropylammonium

TPPTS = sel trisodique du tris(3-sulfonato-phényl)phosphane

Ts = tosyle

W = watt

Avant-propos

Il y a plusieurs années, notre laboratoire a découvert une réaction ène[240] particulière, impliquant l'allylsilane **379** et générant les adduits **380** de manière stéréocontrôlée Récemment, R. Dumeunier a développé deux méthodologies[243] pour la synthèse des α-méthylènes-γ-butyrolactones au départ de ces adduits **380** (Schéma A-1). Ces deux approches débutent toutes les deux par la réaction ène catalysée par Et_2AlCl.

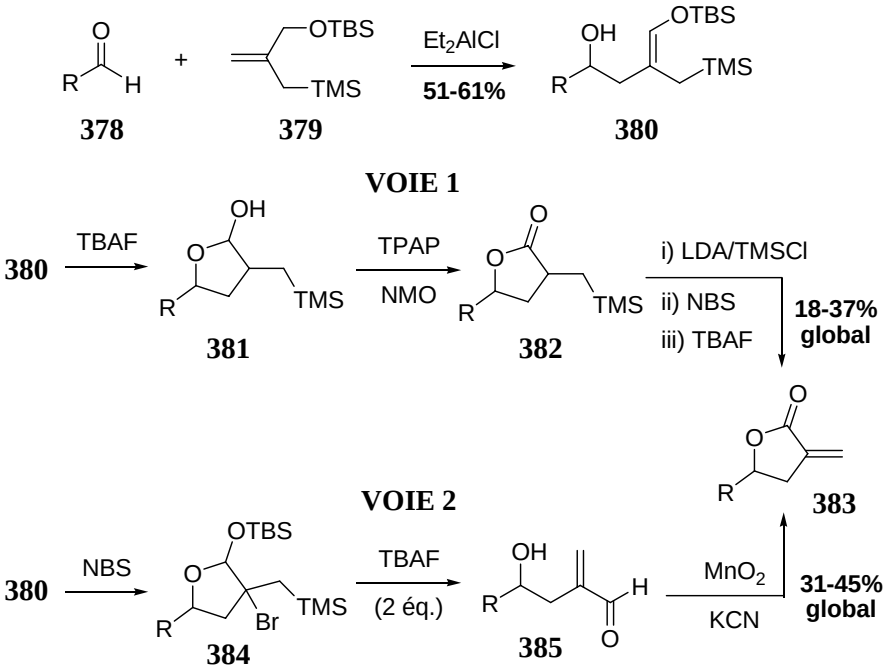


Schéma A-1

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

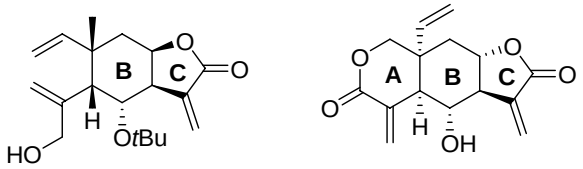
243 Leroy, B.; Dumeunier, R.; Markó, I.E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41(52)*, 10215-10218.

Nous cherchons depuis lors à démontrer les potentialités de ces transformations. Dans cette optique, nous avons travaillé durant ce doctorat à l'application d'une réaction tandem Claisen-ène et à la mise au point d'une méthode efficace et versatile pour la synthèse des allylsilanes substitués **377** (Schéma A-2). Ces derniers sont les précurseurs des α-méthylènes-γ-butyrolactones polysubstituées **386** qui constituent le cœur de nombreux produits naturels possédant des activités biologiques intéressantes.

377 **386**

Schéma A-2

La préparation de ces lactones mono ou polycycliques a été développée dans le but d'appliquer par après nos meilleurs conditions à la synthèse totale de produits naturels tels que la zempaoline A **387** et la vernoménine **388** (Schéma A-3).



zempaoline A **387** vernoménine **388**

Schéma A-3

Ces deux lactones sesquiterpéniques ont en commun le cycle α-méthylène-γ-butyrolactone portant une insaturation en position γ-δ par rapport à l'oxygène. La séquence rétrosynthétique que nous proposons pour l'assemblage des cycles B et C de ce genre de composés est reprise dans le

schéma A-4. Les produits naturels visés proviendraient des intermédiaires **390** en appliquant la méthodologie de synthèse des α-méthylène-γ-lactones développée dans notre laboratoire (Schéma A-1). La préparation des composés **390** au départ de **392** constitue l'étape-clef de notre approche et se base sur une réaction tandem Claisen-ène intramoléculaire. Enfin, la partie allylvinyléther de la lactone **392** pourrait être assemblée par une transétherification de l'alcool allylique **393**.

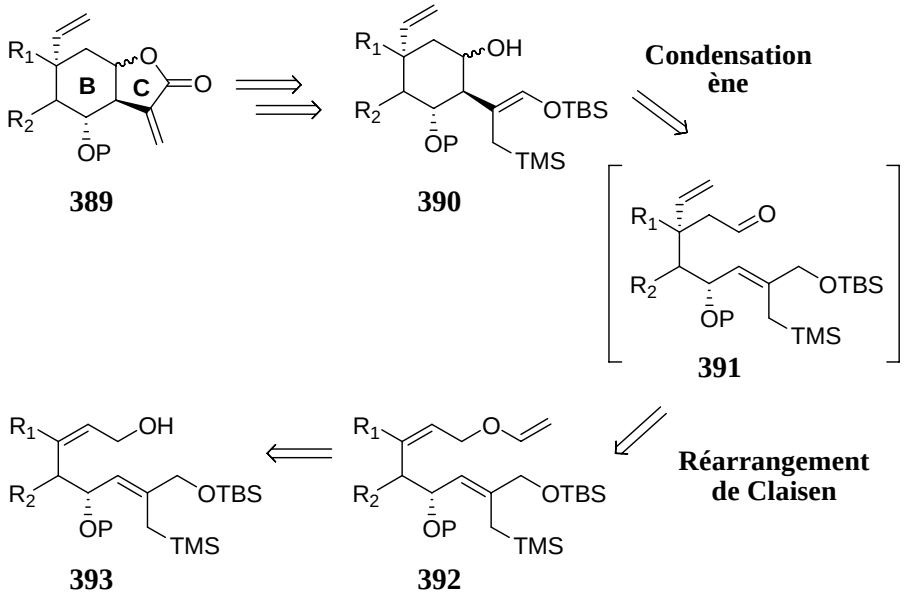


Schéma II-4

Dans un premier temps, ayant mis au point une réaction « one-pot » Claisen-ène lors de notre mémoire de licence, nous désirions valoriser cette séquence en cascade en l'appliquant à divers alcools allyliques **728** (Schéma A-5). De cette façon, nous obtiendrons des adduits ènes variés **730**. Ces

derniers seront ensuite convertis en α-méthylène-γ-butyrolactones **731**, molécules cibles de notre travail de doctorat.

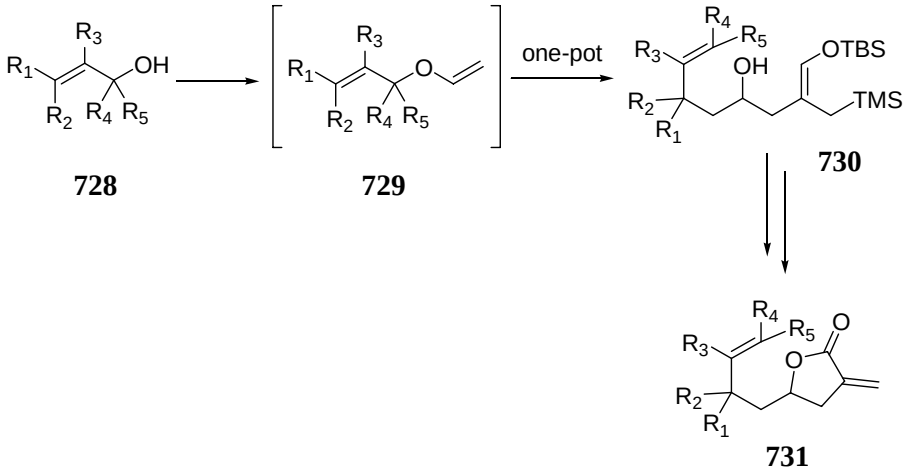


Schéma A-5

Dans la deuxième partie de notre travail, nous nous attellerons à la mise au point d'une méthode efficace et versatile pour la synthèse des allylsilanes substitués **377** et **737** (Schéma A-6). Ce sont des intermédiaires clefs pour la synthèse des α-méthylène-γ-butyrolactones **732** et **734**, substituées en β et en γ. Nous génèrerons ainsi les systèmes polysubstitués **732** et bicycliques **734**. De cette manière, nous aurons accès à des composés complexes et variés, plus proches des produits naturels qui nous intéressent.

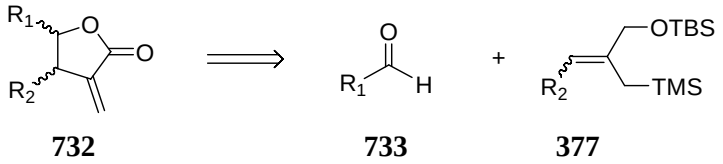


Schéma A-6

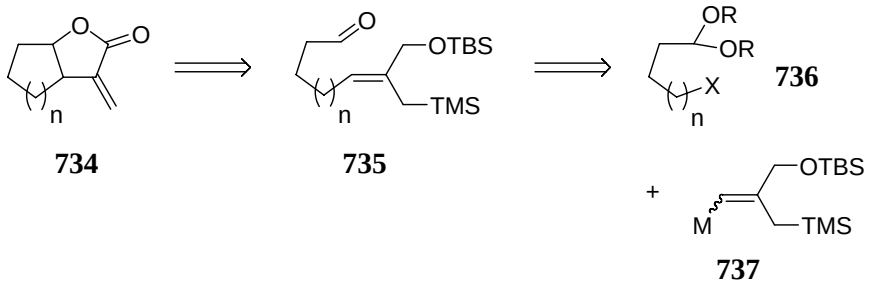


Schéma A-6 (suite)

Afin de situer le contexte de nos travaux, nous commencerons, dans le chapitre I, par la présentation des sous-unités α-méthylène-γ-butyrolactones. Après une brève description de leur biosynthèse et de leurs activités biologiques, nous présenterons les différentes voies d'accès qui ont été utilisées pour leur construction.

Ensuite, dans le chapitre II, nous réaliserons un bref survol des méthodes de synthèse des allylvinyléthers décrites dans la littérature et nous rappellerons quelques informations générales concernant le réarrangement de Claisen et la réaction ène. Enfin, ce chapitre se clôturera par la présentation des cascades Claisen-ène déjà connues auparavant.

Dans le chapitre III, nous décrirons notre parcours et nos efforts pour mener à bien l'exemplification de la réaction tandem Claisen-ène.

Le chapitre IV sera, quant à lui, dédié aux méthodes de synthèse des allylsilanes substitués. Après une brève présentation des méthodes existantes dans la littérature, nous développerons notre approche et discuterons des résultats au niveau sélectivité et au niveau mécanistique, en proposant un nouvel état de transition pour ce type de réactions ènes.

Dans le chapitre VI, nous exposerons la version intramoléculaire de notre approche qui nous a permis de réaliser la synthèse d' α-méthylène-γ-butyrolactones bicycliques fusionnées.

Enfin, nous clôturerons cette thèse avec les conclusions et perspectives générales de notre travail (chapitre VI) et par la partie expérimentale (chapitre VII).