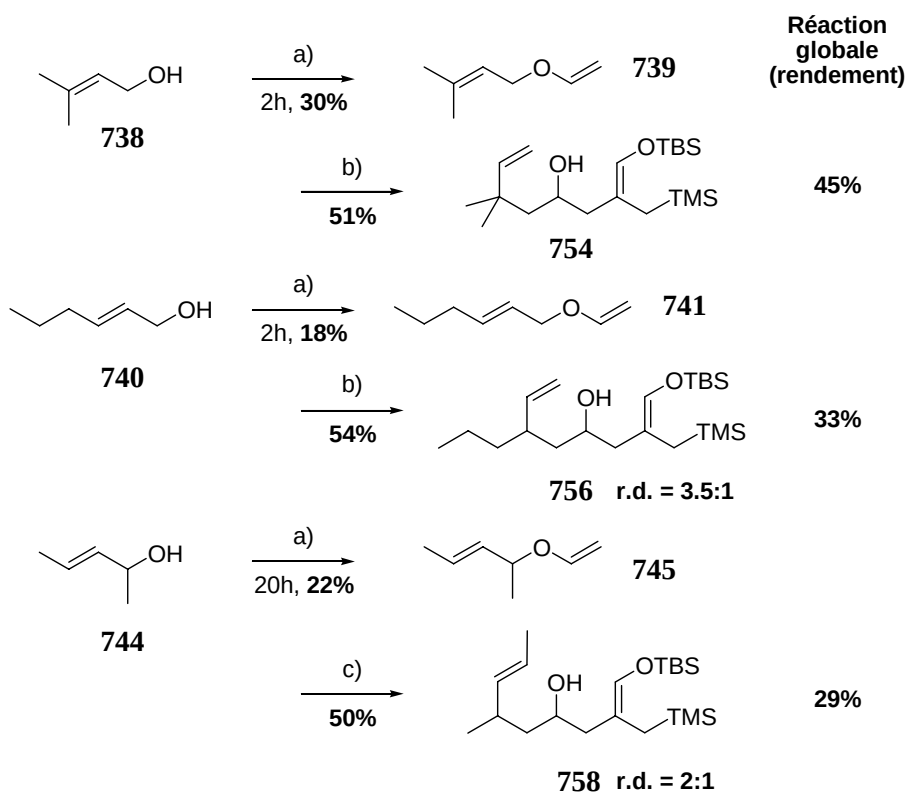


CHAPITRE VI : **Conclusions et perspectives.**

VI.1. Conclusions

Au cours de notre travail de doctorat, nous avons développé une réaction « one-pot » Claisen-ène que nous avons appliquée à divers allylvinyldéters (Schéma VI-1). Afin d'améliorer le rendement de la séquence, nous avons également mis au point des réactions « globales » au cours desquelles les allylvinyldéters ne sont pas isolés.



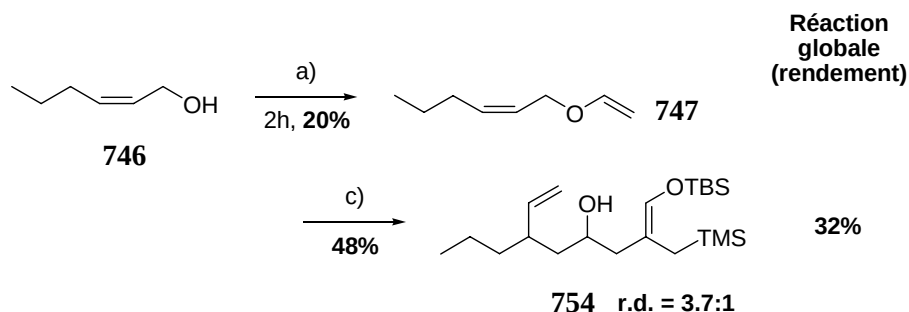


Schéma VI-1 - Réactifs et conditions :

- a) (0.49 éq.), Hg(OAc)₂ (10 mol%), 65 °C, temps
- b) 1. Et₂AlSPh (1.1 éq.), DCM, t.a., 30 min.
2. PhSCl (1.1 éq.), DCM, -78 °C puis allylsilane **379** (1 éq.), DCM, -78 °C, 2h
- c) 1. Et₂AlSPh (1.1 éq.), DCM, reflux, 3h
2. PhSCl (1.1 éq.), DCM, -78 °C puis allylsilane **379** (1 éq.), DCM, -78 °C, 2h

Les adduits ène ainsi formés ont été transformés en α -méthylène- γ -butyrolactones diversement substituées avec de bons rendements pour une séquence de trois étapes (Schéma VI-2). De la même manière, l'adduit ène **725**, dérivé du modèle que nous avons choisi pour la vernolépine (voir chapitre III), a été converti en la méthylènelactone **773** correspondante.

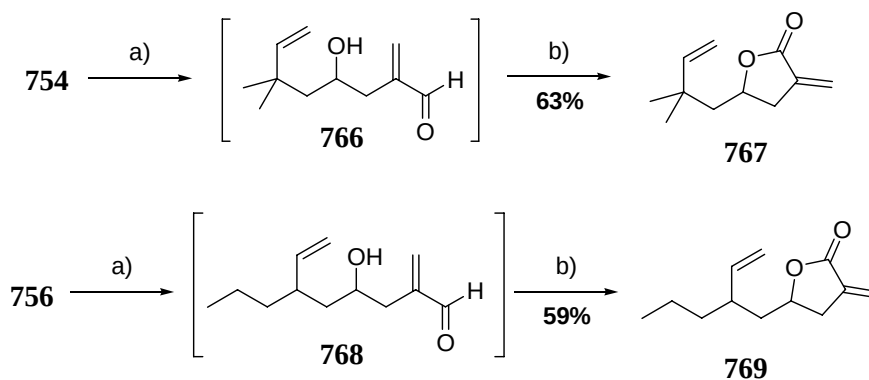
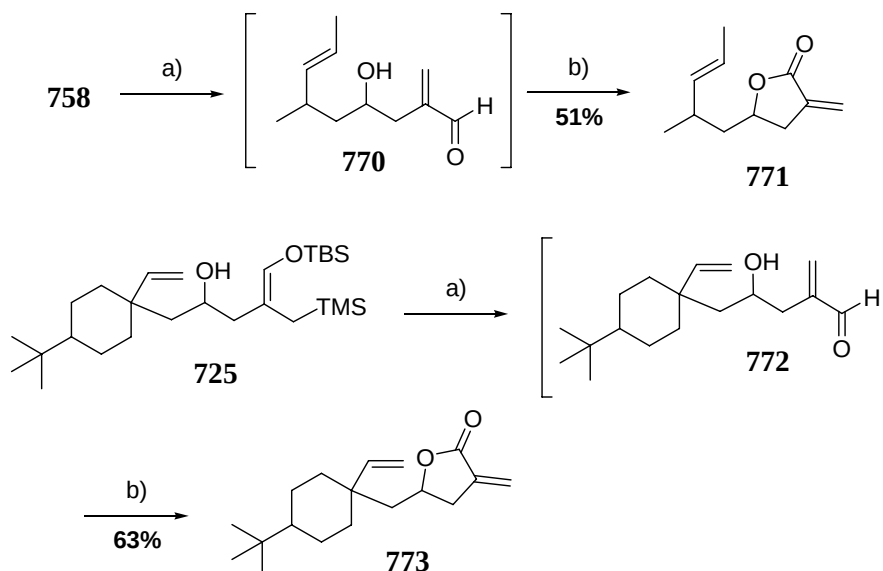


Schéma VI-2

**Schéma VI-2 (suite)** - Réactifs et conditions :a) NBS (1 éq.), THF, t.a., 10 min. puis Bu₄NF (2 éq.), THF, t.a., 5 min.b) MnO₂ (20 éq.), KCN (1 éq.), CH₃CN, 0 °C puis t.a.

Afin de mettre au point la synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones plus complexes, nous avons synthétisé les allylsilanes substitués **961** (Schéma VI-3). Notre approche débute par la substitution du triéthylphosphonoacétate afin d'obtenir le phosphonate **806**. A partir de celui-ci, l'application de la réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth sur l'acétaldéhyde et le butyraldéhyde génère les esters acryliques **807** et **956**. Ensuite, par réduction et protection de l'alcool, les allylsilanes désirés sont obtenus en un mélange d'isomères *Z* et *E*.

Au départ de l'allylsilane **962** nous avons réalisé plusieurs réactions avec différents aldéhydes (Schéma VI-4). Les adduits α - β ont été obtenus sous forme d'un mélange d'isomères *syn* et *anti*. Avec le butyraldéhyde, la réaction est complète et le rendement est bon mais si

l'aldéhyde est plus encombré, la conversion n'est plus totale et on récupère de l'allylsilane Z.

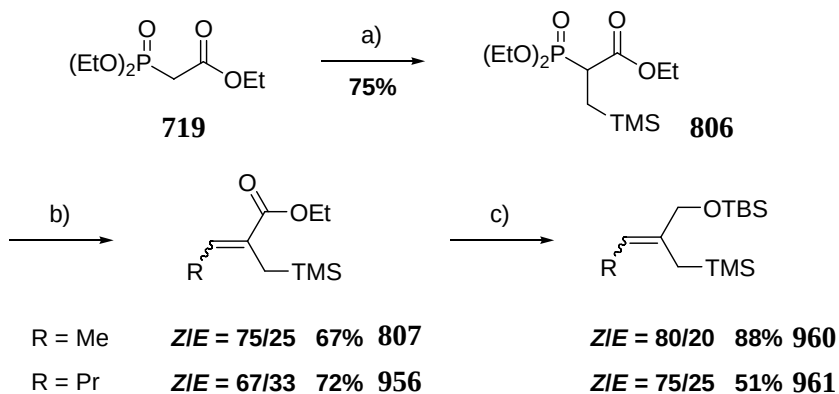
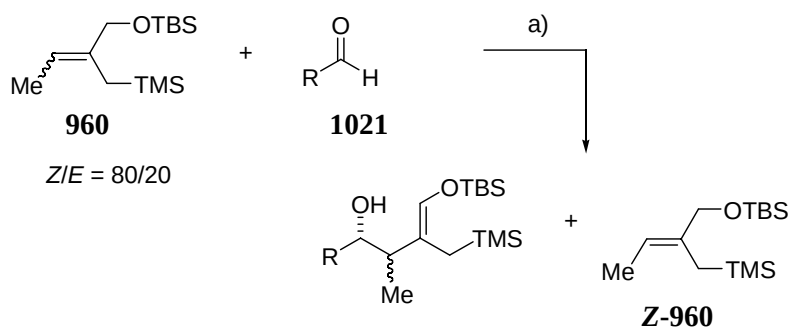


Schéma VI-3 - Réactifs et conditions :

- a) 1. NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C, 1h
 2. TMSCH₂Cl (1 éq.), NaI (0.5 éq.), 0 °C puis 70 °C, 17h
 b) 1. NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C 2. RCHO (1 éq.), 0 °C, 15 min. puis t.a., 15h
 c) 1. LiAlH₄ (1.2 éq.), Et₂O, 0 °C, 15 min. puis t.a., 30 min.
 2. TBSCl (1.5 éq.), imidazole (3 éq.), DMF, 0 °C puis t.a., 24h



R = Pr	963	r.d. = 80/20	65%	
R = Cy	978	r.d. = 70/30	49%	27%
R = Ph	976	r.d. = 65/35	35%	32%

Schéma VI-4 - Réactifs et conditions :

- a) aldéhyde (1éq.), Et₂AlCl (1.1 éq.), DCM, -78 °C (-100 °C pour R = Ph), 2h30

Afin de déterminer quel isomère était majoritaire, nous avons transformé ces adduits ènes en tétrahydropyranes par réaction I.M.S.C. (Schéma VI-5). La stéréochimie des tétrahydropyranes nous a donc permis de démontrer que l'isomère majoritaire est *syn*. Or, ce résultat ne concorde pas avec les prédictions réalisées basées sur les états de transition utilisés habituellement. Il nous a donc fallu proposer un nouvel état de transition permettant d'expliquer ces résultats.

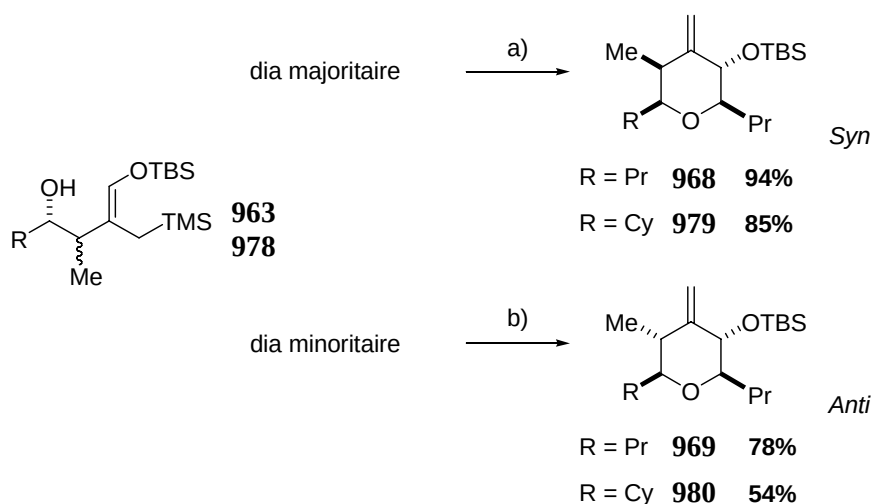


Schéma VI-5 - Réactifs et conditions :

- a) PrCHO (1éq.), BF₃.Et₂O (1.1 éq.), DCM, -78 °C à -40 °C (-30 °C pour R = Cy)
 b) PrCHO (1éq.), BF₃.Et₂O (1.1 éq.), DCM, -78 °C à -10 °C

Par chromatographie sur gel de silice, nous avons réussi à isoler l'allylsilane Z pur et nous l'avons engagé dans différentes réactions ènes. Nous avons dans tous les cas obtenu exclusivement l'adduit ène correspondant *syn* (Schéma VI-6). De nouveau, la réaction avec le butyraldéhyde est complète, mais avec le cyclohexanecarboxaldéhyde, on récupère de l'allylsilane de départ et le rendement baisse fortement.

Quelques essais ont également été réalisés avec le benzaldéhyde et le tolualdéhyde, mais la conversion est très faible. Quant aux réactions avec le crotonaldéhyde et l'acroléine, seules des traces du produit désiré ont été détectées par R.M.N.

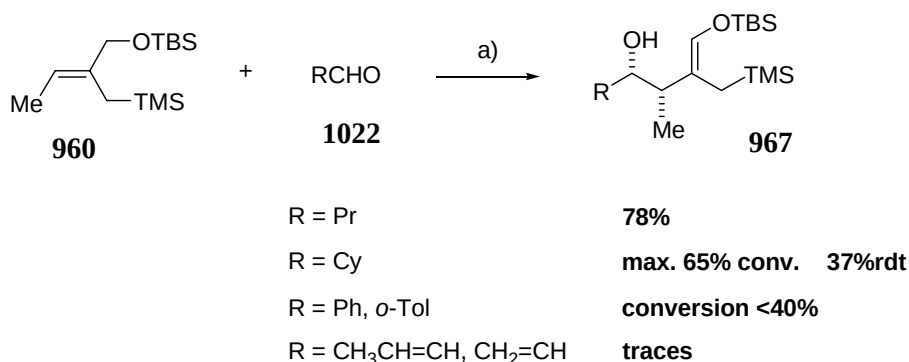


Schéma VI-6 - Réactifs et conditions :
 a) aldéhyde (1éq.), Et₂AlCl (1.1 éq.), DCM, -78 °C ou -40 °C, 2h30

A partir de l'adduit ène **963 Syn**, plusieurs tétrahydropyranes ont été synthétisés (Schéma VI-7). Les rendements sont bons, voire excellents, sauf avec le benzaldéhyde.

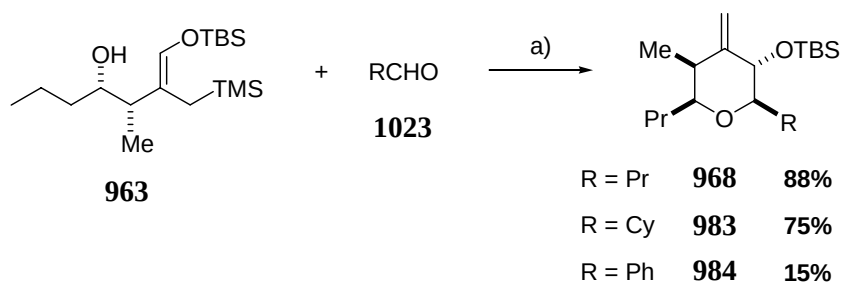


Schéma VI-7 - Réactifs et conditions :
 a) aldéhyde (1éq.), BF₃.Et₂O (1.1 éq.), DCM, -78 °C à t.a.

Nous avons également réalisé la transformation des adduits ènes en α -méthylène- γ -butyrolactones à partir des trois autres diastéréoisomères que nous avons séparés (Schéma VI-8). De cette manière, trois lactones supplémentaires ont été synthétisées.

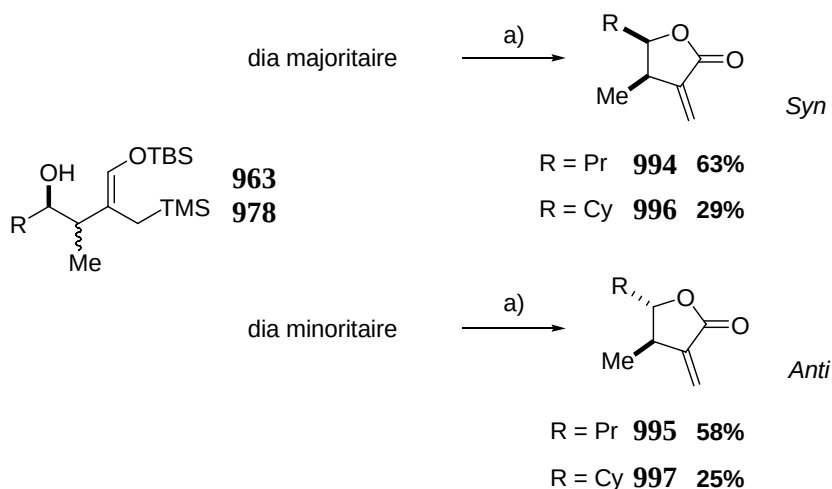


Schéma VI-8 - Réactifs et conditions :

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

Tous ces résultats nous ont poussé à proposer un nouvel état de transition pour la réaction ène. Tout d'abord, l'acide de Lewis complexe l'aldéhyde de telle sorte que la chaîne alkyle de l'aldéhyde soit en *trans* par rapport à l'aluminium (Schéma VI-9). En outre, il faut aussi tenir compte des recouvrements orbitaux nécessaires pour que la réaction soit possible. L'approche du composé ène se fait vers l'orbitale π^* de l'aldéhyde et un état de transition proche de celui de la réaction de Diels-Alder est atteint. Nous proposons donc des approches "*endo*" et "*exo*".

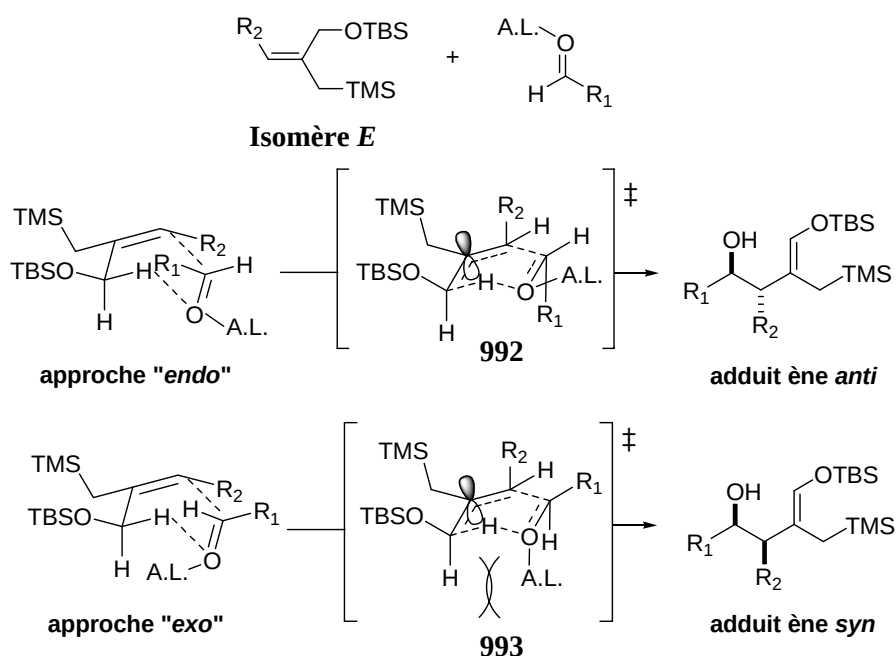


Schéma VI-10

Les manipulations avec l'allylsilane *E* ont été réalisées par F. Philippart²⁸⁸. Lorsque le butyraldéhyde est utilisé ($R_1 = \text{Pr}$), les adduits ènes *syn* et *anti* sont obtenus dans un rapport 1:2 tandis qu'avec le cyclohexane-carboxaldéhyde ($R_1 = \text{Cy}$), on obtient un mélange *syn/anti* 1/9. Cette augmentation de sélectivité peut se comprendre en comparant les états de transition **992** et **993**. Lorsque R_1 est plus gros, le premier état de transition est préféré car dans le deuxième, on remarque des interactions avec l'acide de Lewis et entre R_1 et R_2 .

En parallèle à cette étude avec les allylsilanes substitués, nous avons mis au point une version intramoléculaire de notre séquence, conduisant à la formation d' α -méthylène- γ -butyrolactones bicycliques fusionnées.

²⁸⁸ Philippart Freddi, thèse de doctorat, Université catholique de Louvain, en cours.

Le succès de la séquence intramoléculaire est d'autant plus intéressant que la sélectivité de la réaction *ène* pourrait confirmer notre proposition pour un nouvel état de transition. En effet, si l'état de transition proposé est correct, la réaction *ène* intramoléculaire ne devrait donner que l'adduit *syn* (voir chapitre V).

La séquence débute par l'ozonolyse du cyclohexène conduisant à la formation du dialdéhyde monoprotégé **1009** (Schéma VI-11). Ensuite, une réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth génère l'ester-acétal **1010**. Après réduction et protection de l'alcool, l'allylsilane-acétal **1013** est obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères *Z* et *E*.

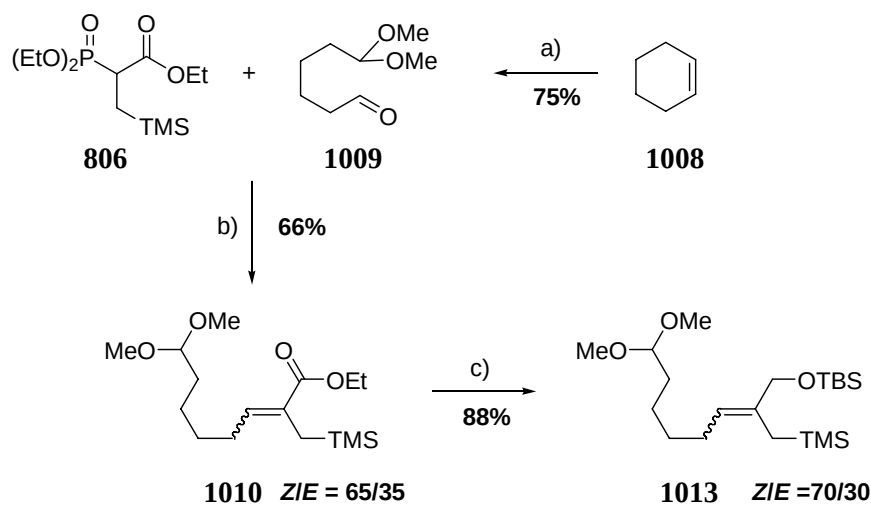


Schéma VI-11 - Réactifs et conditions :

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

Malheureusement, nous n'avons jamais réussi à déprotéger l'acétal et à isoler l'aldéhyde **1000**. Toutefois, un des essais nous a donné un résultat inattendu mais très intéressant (Schéma VI-12). En traitant l'allylsilane-acétal **1013** par du CAN en milieu aqueux, nous avons obtenu les diols **1014**. Ces conditions ont donc permis la déprotection de l'acétal et celle du groupe TBS et induit une réaction de Sakurai intramoléculaire. Ces diols sont très intéressants car après séparation, il suffit d'une oxydation pour obtenir les α -méthylène- γ -butyrolactones fusionnées **86** et **75**.

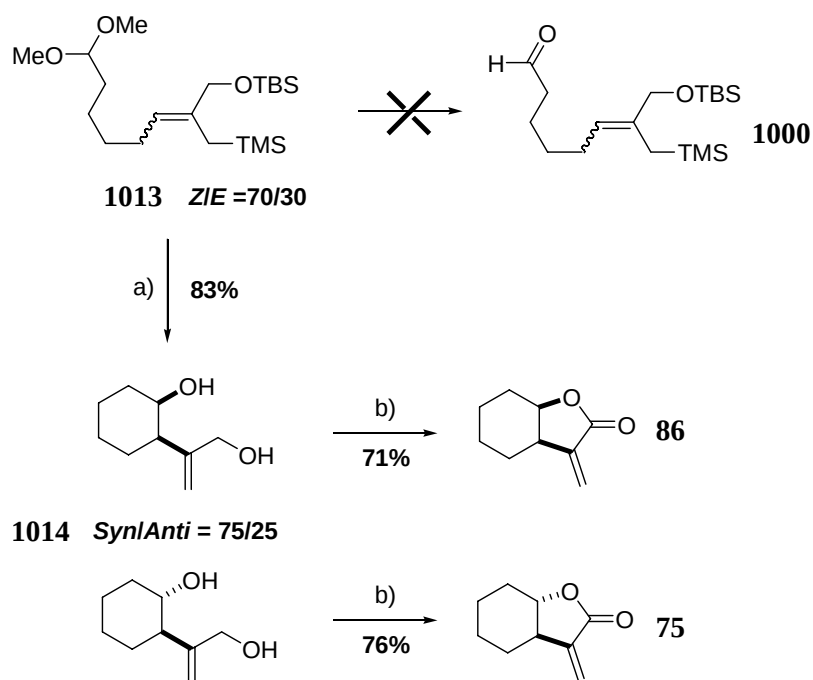


Schéma VI-12 - Réactifs et conditions :

- a) CAN (3 mol%), tampon borate-HCl (pH 8)/CH₃CN 1/1, 70 °C, 20 min.
 b) MnO₂ (20 éq.), KCN (1 éq.), CH₃CN, t.a., 24h

Nous avons alors transformé l'acétal en *O*-*S*-acétal mixte **1016** (Schéma VI-13). Mais de nouveau, aucun des essais n'a permis d'isoler l'allylsilane-aldéhyde **1000**.

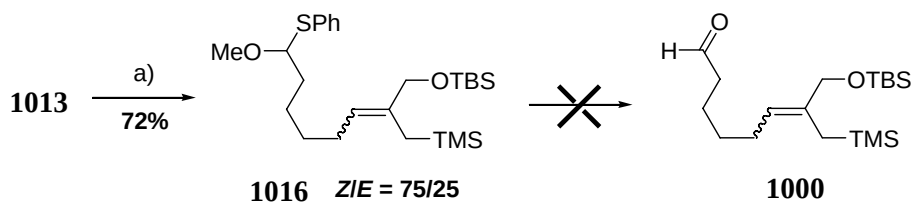


Schéma VI-13 - Réactifs et conditions :
a) Et_2AlSPh (1.5 éq.), toluène, 0 °C puis t.a., 15h

Nous avons ensuite pensé à remplacer l'acétal par un dithioacétal et avons fabriqué les dérivés **1018** et **1019** au départ de l'ester **1010** (Schéma VI-14). Cette fois, nous avons trouvé des conditions non acides pour la déprotection du dithiolane **1018** et du dithiane **1019**.

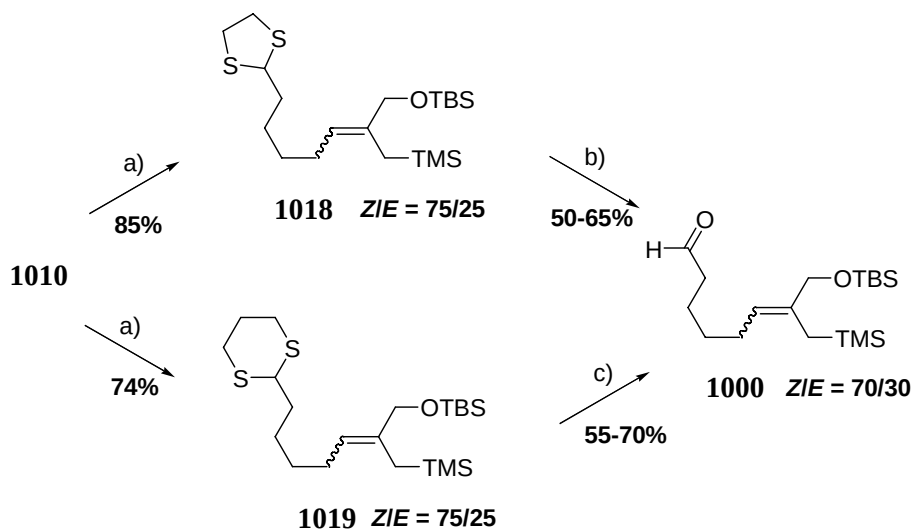


Schéma VI-14 - Réactifs et conditions :

- a) 1. HCOOH (25 éq.), t.a., 10 min. puis HS(CH₂)_nSH (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, 20-24h
- c) MeI (6 éq), CaCO₃ (1.2 éq.), CH₃CN/H₂O 4/1, 50 °C, 4h

Nous avons réalisé la réaction ène à différentes températures et différentes concentrations et isolé l'adduit ène **1020** exclusivement *syn* (Schéma VI-15), ce qui semble conforter notre proposition pour le nouvel état de transition. Finalement, l'adduit ène **1020** a été transformé en l' α -méthylène- γ -butyrolactone *syn* **86**.

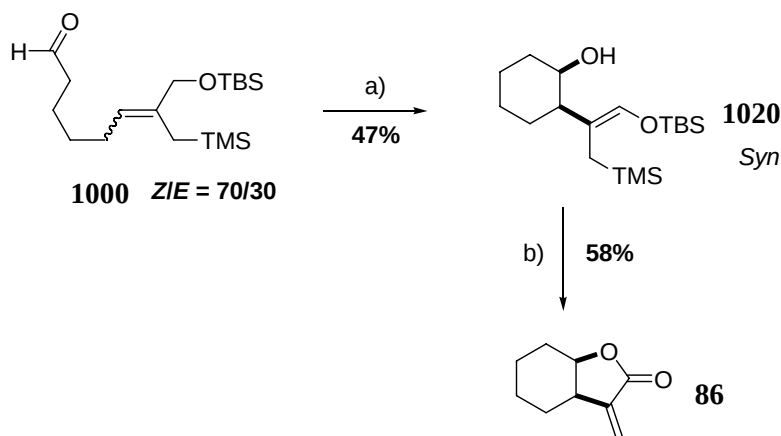


Schéma VI-15 - Réactifs et conditions :

- a) Et₂AlCl (1 éq.), DCM, -78 °C, 0.015 M ou -95 °C, 0.1 M, 2h
- b) 1. NBS (1 éq.), THF, t.a., 10 min. puis Bu₄NF (2 éq.), THF, t.a., 5 min.
 2. MnO₂ (20 éq.), KCN (1 éq.), CH₃CN, t.a., 24h

VI.2. Perspectives

Nous avons ouvert de nombreuses perspectives pour la suite de ce sujet. Il n'est malheureusement pas possible lors d'une thèse de réaliser toutes les idées qui nous viennent à l'esprit. Néanmoins, il reste de belles choses à mettre au point...

Nous pensons que la toute première suite de ce projet serait de développer une véritable réaction tandem Claisen-ène. La réaction tandem avec tous les réactifs dans le milieu dès le départ, pose le problème de l'addition de PhSCl sur l'allylsilane (Schéma VI-16). Pour éviter cela, il faudrait remplacer le PhSCl par un autre composé thiophile.

Ce dernier devrait être capable de rompre l'acétal mixte mais ne devrait pas être trop électrophile afin d'éviter l'addition sur l'allylsilane.

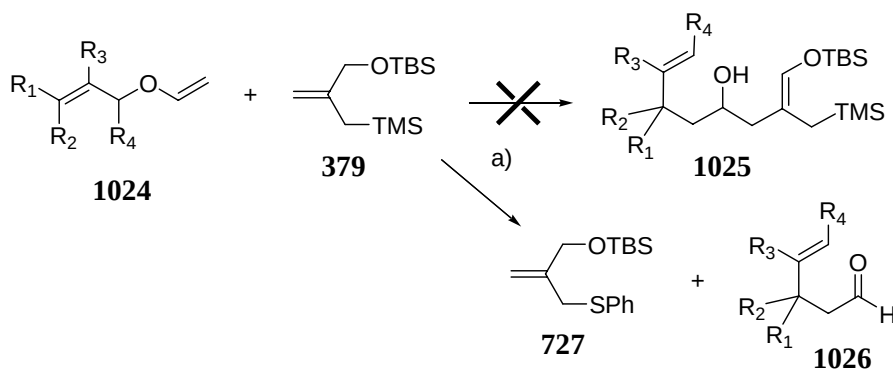


Schéma VI-16 - Réactifs et conditions :

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

Ensuite, il serait intéressant de compléter l'étude des potentialités de l'acétal mixte. Comme l'a déjà montré F. Lebreux lors de son mémoire²⁵³,

l'acétal mixte peut être utilisé comme groupe protecteur sélectif et temporaire en présence d'une cétone (Schéma III-19). Cette méthode possède l'avantage d'effectuer la protection *in situ* et de régénérer l'aldéhyde lors du traitement post-réactionnel. De nombreuses transformations pourraient être effectuées de manière chémosélective en une seule étape (Schéma VI-17).

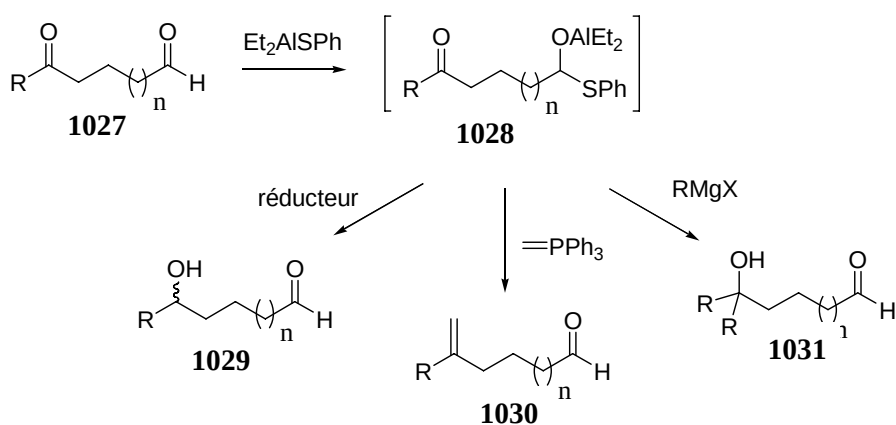


Schéma VI-17

Par réduction de l'acétal mixte **1032** avec un agent de transfert monoélectronique, on pourrait générer le carbanion **1033** (Schéma VI-18). L'addition d'un électrophile, suivie par l'hydrolyse de l'alcoolate intermédiaire, conduirait aux composés **1034**, résultants d'une inversion de polarité du carbone de l'aldéhyde.

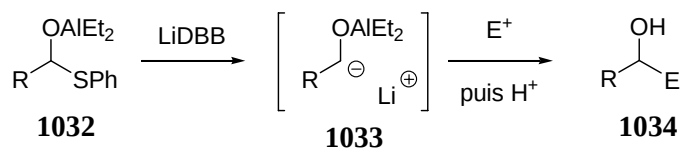


Schéma VI-18

De plus, on pourrait comparer la réactivité de l'acétal mixte à celle d'un acétal. Le traitement de l'acétal mixte **1032** par un acide de Lewis fortement oxophile permettrait de générer sélectivement le cation thionium **1035** (Schéma VI-19). La condensation subséquente avec divers nucléophiles conduirait aux sulfures **1036**.

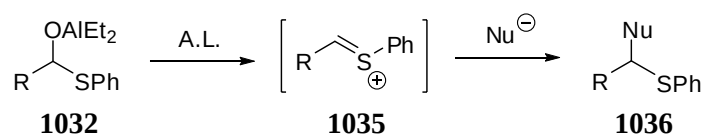


Schéma VI-19

Quant à l'utilisation des allylsilanes substitués pour la réaction ène, nous n'en sommes encore qu'aux premiers essais. Il serait d'un grand intérêt d'étendre le travail réalisé avec différents allylsilanes substitués (Schéma VI-20). De cette manière, nous aurions une voie de synthèse rapide pour toute sorte de méthylènelactones substituées.

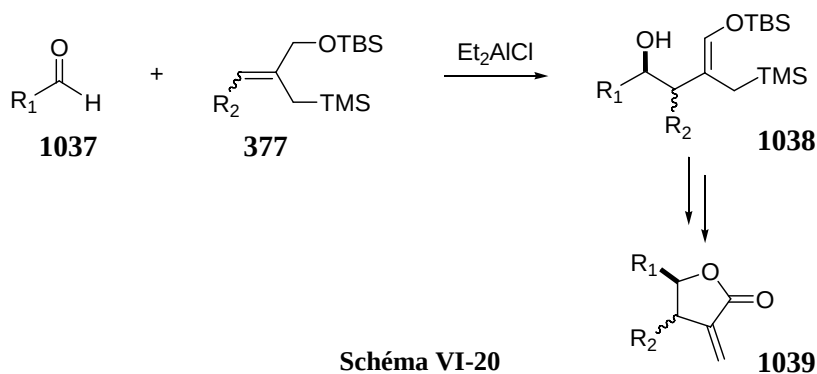


Schéma VI-20

En outre, il reste encore à développer une approche stéréosélective pour la synthèse de ces allylsilanes substitués. Bien que nos premiers essais de carbométallation des alcynes, inspirés des travaux de Negishi²⁷⁶⁻²⁷⁹, n'ont rien donné, nous pensons que l'absence d'hydrure en β dans $\text{Al}(\text{CH}_2\text{TMS})_3$

devrait nous permettre d'obtenir le produit de carbométallation **737** (Schéma VI-21). L'addition d'un électrophile à ce dernier nous conduirait à une large gamme d'allylsilanes fonctionnalisés **379**.

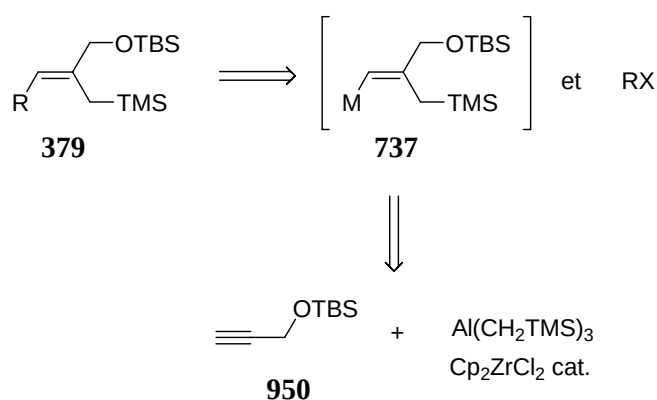


Schéma VI-21

La séquence intramoléculaire nous offre pas mal de possibilités pour l'avenir. Tout d'abord, il serait bon de vérifier l'applicabilité de la séquence à partir du cyclopentène et du cycloheptène (Schéma VI-22). Nous aurions ainsi une voie originale pour produire les α -méthylène- γ -butyrolactones [5,5], [6,5] et [7,5], les trois noyaux les plus couramment retrouvés dans les produits naturels (voir chapitre I).

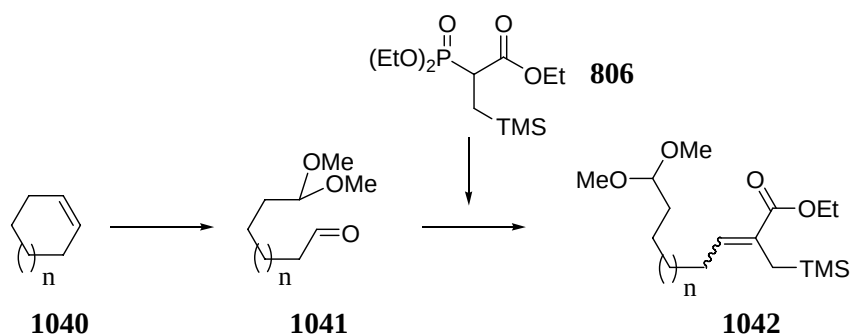


Schéma VI-22

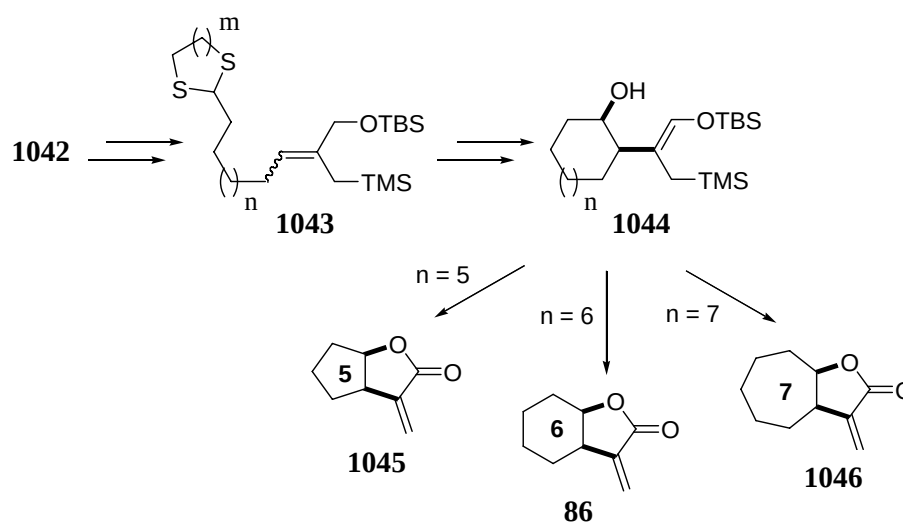


Schéma VI-22 (suite)

Une conséquence de la mise au point d'une approche stéréosélective pour la synthèse des allylsilanes substitués serait la possibilité d'avoir tous les produits de la séquence intramoléculaire sous la forme du seul isomère *Z* de la double liaison. Avec une deuxième méthode générant sélectivement l'isomère *E*, il serait possible de vérifier que les deux isomères donnent bien uniquement l'adduit ène *syn*.

Ensuite, il faudra étudier l'effet des substituants sur la chaîne reliant l'aldéhyde masqué et l'allylsilane. L'ozonolyse d'une oléfine de départ non-symétrique risque en effet de générer un mélange de produits. Néanmoins, en plaçant judicieusement les substituants, il devrait être possible de réaliser la synthèse totale de produits naturels variés contenant le motif α -méthylène- γ -butyrolactone.

En outre, le groupe de Maruoka a décrit récemment le premier exemple²²⁸ de réaction ène asymétrique entre un aldéhyde non activé et un composé ène non activé (Schéma VI-23). Les adduits ène **620** sont obtenus avec de bons, voire d'excellents, rendements et avec 54 à 80% d'excès énantiomérique.

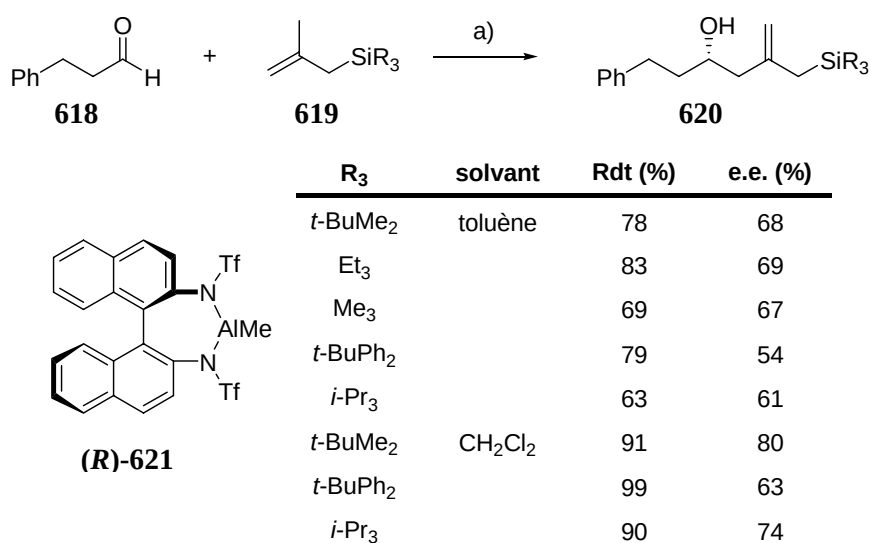


Schéma VI-23 - Réactifs et conditions :

a) (R)-**621** (10 mol%), méthallylsilane (2,1 éq.), solvant, -78 °C, 1h

Avec ce catalyseur ou avec un analogue plus énantiosélectif, il devrait donc être possible de mettre au point une version asymétrique de la réaction ène avec notre allylsilane et d'approcher, voire de réaliser, la synthèse totale d'un (ou de plusieurs) des produits naturels présentés au début de notre thèse.

