

CHAPITRE I : Introduction

Les α -méthylène- γ -butyrolactones (dihydro-3-méthylène-2(3*H*)furanones) sont des sous-unités omniprésentes dans une large variété de produits naturels qui possèdent des activités biologiques très intéressantes. En effet, on estime qu'environ 10% des produits naturels décrits à ce jour contiennent cette unité structurale; on la retrouve plus particulièrement dans les lactones sesquiterpéniques (Schéma I-1).

Cela fait des α -méthylène- γ -butyrolactones un motif d'intérêt majeur pour la construction de nombreux produits naturels. Depuis le début des années septantes, de nombreuses méthodes ont été développées pour la synthèse de ces lactones. Après une brève description de leur biosynthèse et de leurs activités biologiques, nous présenterons les différentes voies d'accès qui ont été utilisées.

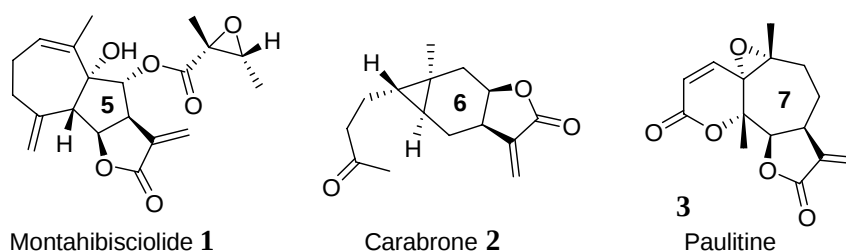


Schéma I-1

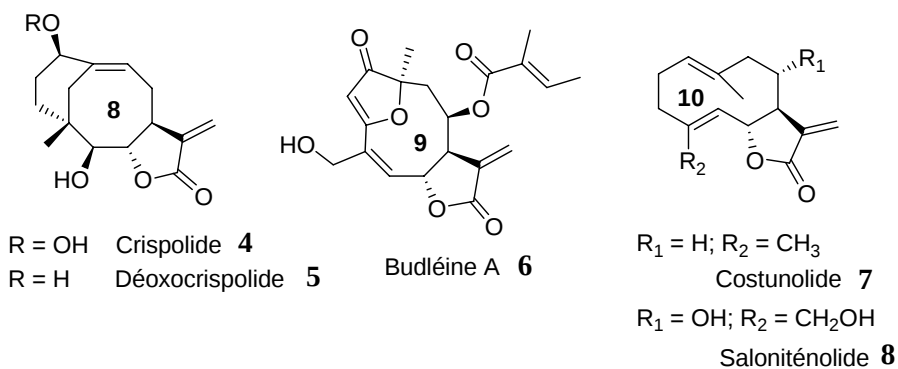


Schéma I-1 (suite)

I.1. Biosynthèse

La biosynthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones sesquiterpéniques est assez simple¹ (Schémas I-2 et I-3). Comme pour tous les composés de la famille des terpènes, elle débute par la condensation du diméthylallyl-pyrophosphate **9** avec l'isopentényle pyrophosphate **10**.

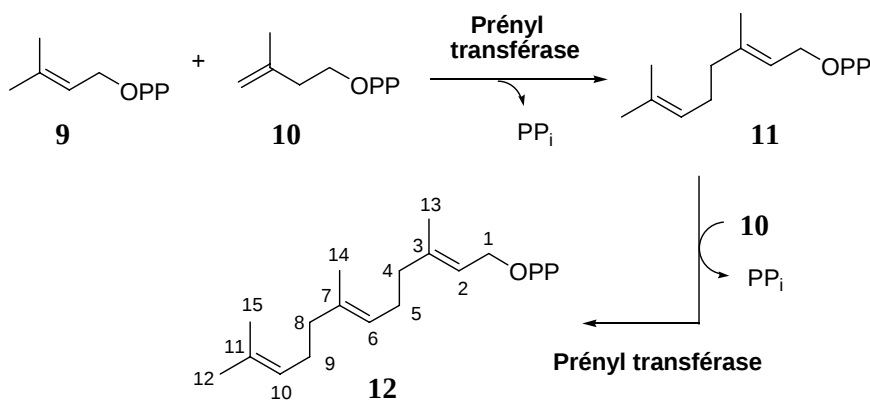


Schéma I-2

¹ a) Rücker, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 793-806.
 b) Hoffmann, H.M.R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94-110.

Par addition d'une deuxième unité isopentényle pyrophosphate **10**, le géranylpyrophosphate **11** est transformé en *trans*, *trans*-farnésylpyrophosphate **12**. De cette manière, on obtient le squelette à 15 carbones qui est la base de tous les composés sesquiterpéniques.

La cyclisation du farnésylpyrophosphate fournit le squelette cyclodécadiène **14** tendu qui, après la perte d'un proton, va subir plusieurs réactions d'oxydation et ainsi former les germacranolides **17** et **18** (Schéma I-3). La formation biogénétique du squelette germacrane **16** à partir de **13** a même été détectée lors d'expériences *in vivo*. Les étapes de la séquence d'oxydation, quant à elles, ne sont encore que peu connues.

Ensuite, par réaction intramoléculaire, les germacranolides forment soit le système perhydroazulène (comme les guaianolides de type **23** et **24** et les pseudoguaianolides de type **25** et **26**) soit le système décaline (comme les eudesmanolides de type **21** et **22**). Quant aux élémanolides, ils proviennent probablement d'un réarrangement de Cope intramoléculaire des mêmes germacranolides.

Comme présenté dans le schéma I-3, toutes ces lactones sont fusionnées à des cycles à 6, 7 ou 10 chaînons avec une jonction de cycle *cis* ou *trans*. C'est à partir de ces composés et par modifications subséquentes (oxydation et réarrangement) qu'est obtenue la grande diversité structurale des produits naturels possédant une sous-unité α -méthylène- γ -butyrolactone.

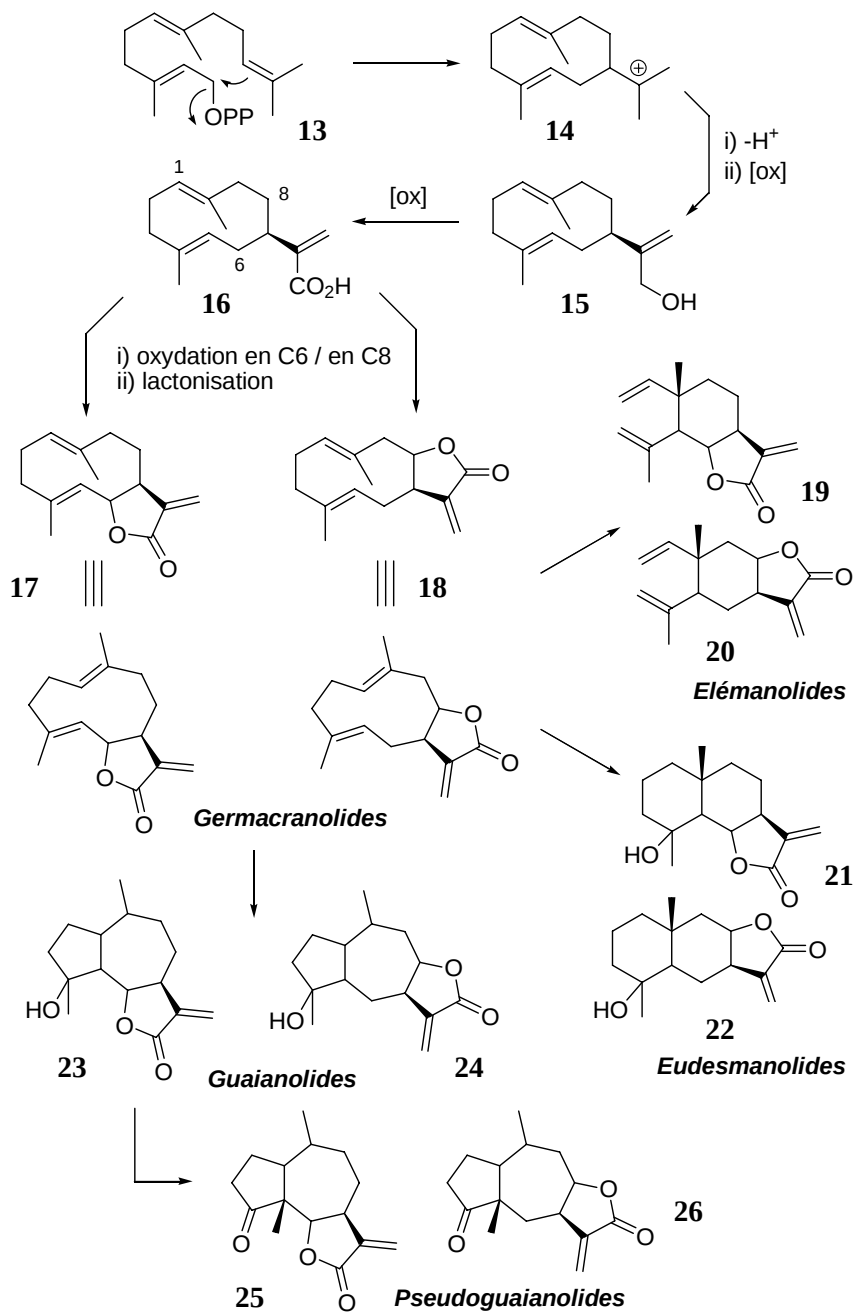


Schéma I-3

I.2. Activités biologiques importantes

La plupart des α -méthylène- γ -butyrolactones sesquiterpéniques possèdent des propriétés cytotoxiques, antitumorales et bactéricides. D'autres démontrent des activités allergéniques lors de contact cutané ou encore inhibent la croissance des plantes de par leurs propriétés phytotoxiques. Enfin, certaines α -méthylène- γ -butyrolactones présentent quant à elles des propriétés bactéricides, fongicides et antihelminthiques.

Même après 35 ans de recherches et de nombreuses études structure-activité², le mode d'action de ces composés n'est pas encore complètement élucidé. Toutefois, il a été démontré que toutes ces activités biologiques sont liées à la présence de la sous-unité α -méthylène- γ -butyrolactone. En effet, la fonction *exo*-méthylène conjuguée au carbonyle de la lactone possède un caractère électrophile marqué et les α -méthylène- γ -butyrolactones doivent être considérées comme de bons agents alkylants. Elles réagissent donc par addition de type Michael avec de nombreuses biomolécules comportant un groupement nucléophile tel qu'une amine ou un thiol.

La première illustration de ces propriétés a été réalisée au début des années septantes^{2a} et les études ont montré que les α -méthylène- γ -butyrolactones réagissent particulièrement bien avec la L-cystéine et les enzymes contenant un groupement thiol (Enz-SH, Schéma I-4).

-
- ² a) Kupchan, S.M.; Eakin, M.A.; Thomas, A.M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1147-1152.
b) Gross, D. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2105-2112.
c) Rodriguez, E.; Towers, G.H.N.; Mitchell, J.C. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1573-1580.
d) Cassady, J.M.; Byrn, S.R.; Stamos, I.K.; Evans, S.M.; McKenzie, A. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 815-819.
e) Schlewer, G.; Stampf, J.L.; Benezra, C. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1031-1038.

Il est probable que ces lactones inhibent l'incorporation de certains acides aminés dans les protéines et qu'elles bloquent ainsi le métabolisme au niveau cellulaire³. Malheureusement, aucune corrélation structure-cytotoxicité n'a pu être établie à ce jour.

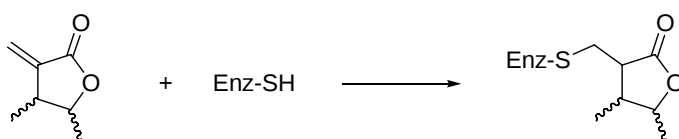


Schéma I-4

Une seconde observation significative, renforçant l'hypothèse des accepteurs de Michaël est la récente découverte de produits naturels⁴ résultant sans aucun doute de cette addition conjuguée : les saussuréamines (Schéma I-5).

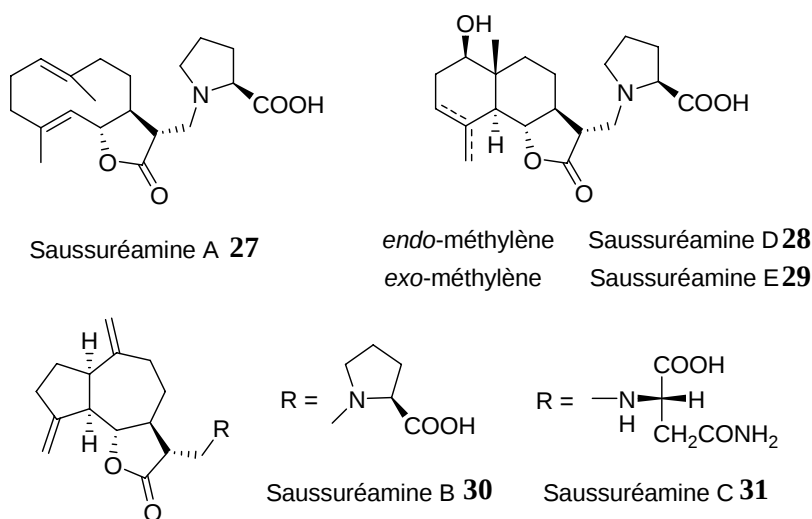


Schéma I-5

³ Kupchan, S.M.; Fessler, D.C.; Eakin, M.A.; Giacobbe, T.J. *Science* **1970**, 168, 376-378.

⁴ Matsuda, H.; Kageura, T.; Inoue, Y.; Morikawa, T.; Yoshikawa, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7763-7777.

1.2.1. Activités antitumorales et cytotoxiques

Un grand nombre de lactones sesquiterpéniques, incluant la vernolépine⁵, l'aromaticine^{2a} et l'éléphantopine⁶ (Schéma I-6), ont été isolées d'extraits de plantes possédant des activités inhibant la prolifération tumorale.

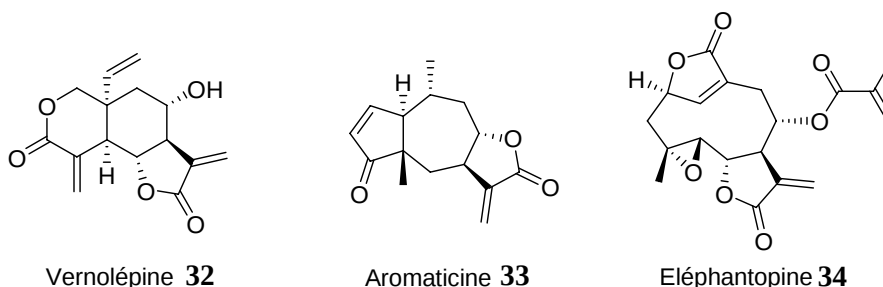


Schéma I-6

Il a été démontré que, pour avoir une forte activité, la présence de la lactone α,β -insaturée est indispensable et que la double liaison doit être exocyclique. La présence d'une cyclopenténone ou d'une deuxième fonction α -méthylène-lactone augmente l'activité cytotoxique. Enfin, des fonctions époxydes peuvent aussi contribuer à l'activité inhibitrice. En outre, la présence d'un groupe hydroxyle à proximité de la lactone peut favoriser l'interaction avec les biomolécules par formation de pont hydrogènes.

La forte cytotoxicité des lactones sesquiterpéniques est probablement due à l'inhibition de la synthèse ou de la transcription de l'ADN. En outre, ces lactones bloquent l'incorporation de certains acides aminés dans

⁵ Sequeira, L.; Hemingway, R.J.; Kupchan, S.M. *Science* **1968**, 161, 789-790.

⁶ Kupchan, S. M.; Aynehchi, Y.; Cassidy, M.; Schnoes, H. K.; Burlingame, A. L. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3867-3875.

les protéines et ainsi empêchent la prolifération des inflammations et des tumeurs. Récemment, le groupe de Sakakura⁷ s'est intéressé au Jolkinolide D **35** et a fait la synthèse de son pharmacophore **36** (Schéma I-7). Ils ont réalisé l'addition de type Michael de la L-cystéine, la L-alanine, la L-histidine et la glutathione sur ce pharmacophore et ont isolé les adduits avec d'assez bons rendements.

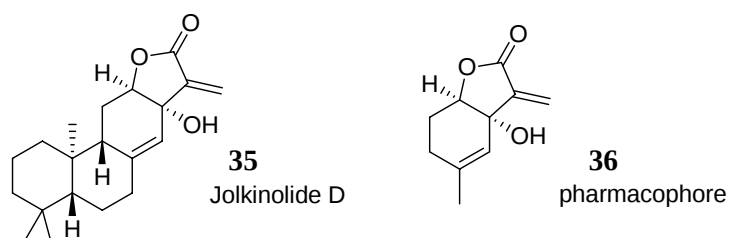


Schéma I-7

De plus, ils ont montré que ce pharmacophore réagit avec la 2'-déoxyguanosine et la thymidine, deux nucléosides qui se retrouvent dans l'ADN. Quant à l'ADN lui-même, la réaction est très lente et donne de très faibles rendements mais les produits obtenus sont similaires à ceux isolés lors de la réaction avec les nucléosides.

Le groupe de Merfort⁸ a, de son côté, étudié l'activité anti-inflammatoire de plusieurs α -méthylène- γ -butyrolactones (Schéma I-8). Ils ont plus particulièrement considéré l'activité inhibitrice de ces lactones sur la prolifération de cellules leucémiques et ont mis en évidence l'interférence de ces lactones avec le site ADN de transcription du facteur NF- κ B. Leurs

⁷ Sakakura, A.; Takayanagi, Y.; Shimogawa, H.; Kigoshi, H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7067-7075.

⁸ Muller, S.; Murillo, R.; Castro, V.; Brecht, V.; Merfort, I. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 622-630.

recherches ont montré que les α -méthylène- γ -butyrolactones inhibent probablement ce facteur NF- κ B en alkylant la cystéine 38 et en bloquant ainsi la transcription des gènes cibles. Ces études sont encore en cours car l'inhibition pharmacologique *in vivo* du facteur NF- κ B pourrait certainement s'avérer bénéfique pour le traitement de certaines maladies inflammatoires.

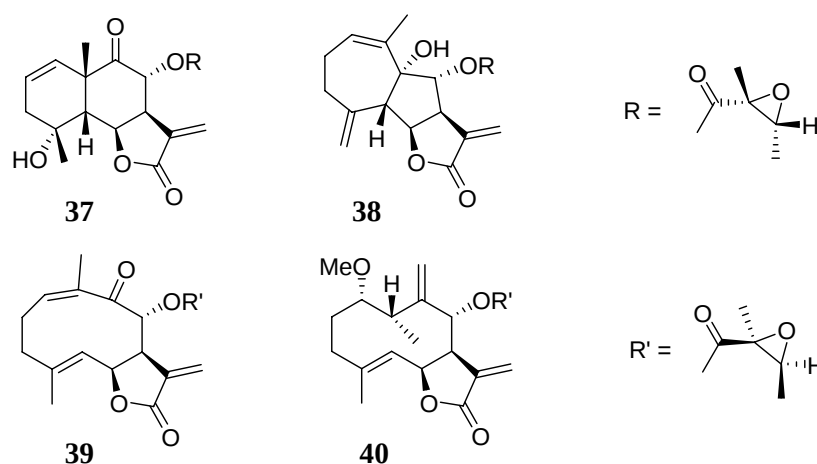


Schéma I-8

Quant au groupe de Bermejo⁹, ils ont synthétisé l' α -méthylène- γ -butyrolactone **41** (Schéma I-9) dans le but d'étudier son activité cytotoxique sur différentes cultures de cellules.

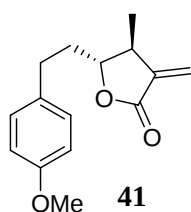


Schéma I-9

Il a été démontré que de nombreux médicaments anticancéreux agissent en induisant la mort des cellules tumorales par apoptose. L'apoptose ou suicide cellulaire est induit lorsque l'ADN cellulaire a été endommagé - et qu'il ne peut pas

⁹ González, A. G.; Hernández Silva, M.; Padrón, J. I.; León, F.; Reyes, E.; Álares-Mon, M.; Pivel, J. P.; Quintana, J.; Estévez, F.; Bermejo, J. J. *Med. Chem.* **2002**, *45*, 2358-2361.

être réparé - afin d'éviter la prolifération des cellules génétiquement détériorées ou infectées. Leur étude a montré que l' α -méthylène- γ -butyrolactone **41** inhibe la croissance de différentes cellules leucémiques par activation du phénomène d'apoptose cellulaire.

Enfin, le groupe de Reutrakul¹⁰ a isolé des feuilles et des brindilles de *Gardenia Tubifera* plusieurs composés dont trois α -méthylène- γ -butyrolactones (Schéma I-10). Ces lactones ont révélé une cytotoxicité importante contre plusieurs types de cultures cellulaires ainsi qu'une activité anti-HIV-1. En effet, les composés **43** et **44** sont des inhibiteurs puissants de l'enzyme de transcription inverse du HIV-1, le rétrovirus du SIDA (99.9% et 71.1% d'inhibition à 200 μ g/mL et des IC₅₀ de 17.0 et 49.7 μ g/mL respectivement; à comparer avec un inhibiteur connu, la néviparine possédant un IC₅₀ de 1.8 μ g/mL). Ces études sont encore en cours pour déterminer si le potentiel de ces deux composés est suffisant pour les utiliser dans un traitement clinique.

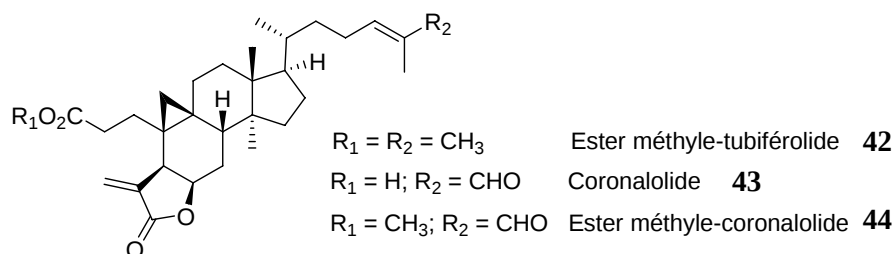


Schéma I-10

Nous pouvons donc conclure cette partie en mentionnant que tous ces résultats confirment l'interaction des α -méthylène- γ -butyrolactones au niveau cellulaire :

¹⁰ Reutrakul, V. ; Krachangchaeng, C.; Tuchinda, P.; Pohmakotr, M.; Jaipetch, T.; Yoosook, C.; Kasisit, J.; Sophasan, S.; Sujarit, K.; Santisuk, T. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1517-1523.

- ✓ dans les étapes de synthèse et de transcription des protéines et de l'ADN, ce qui explique leurs activités antitumorales,
- ✓ dans la phase de prolifération cellulaire, ce qui explique leur cytotoxicité.

1.2.2. Activités allergéniques

Beaucoup de gens souffrent un jour ou l'autre d'un problème d'allergie cutanée liée à un contact avec les plantes ou leurs constituants chimiques. A ceux-ci s'ajoutent tous ceux qui, chaque année, redoutent le retour de la période d'allergies dues au pollen qui vole dans l'air. Toutes les lactones sesquiterpéniques présentées dans le schéma I-11 possèdent des activités allergéniques. Les études réalisées avec des patches ont montré que ces activités sont directement liées à la présence de la sous-unité α -méthylène- γ -butyrolactone.

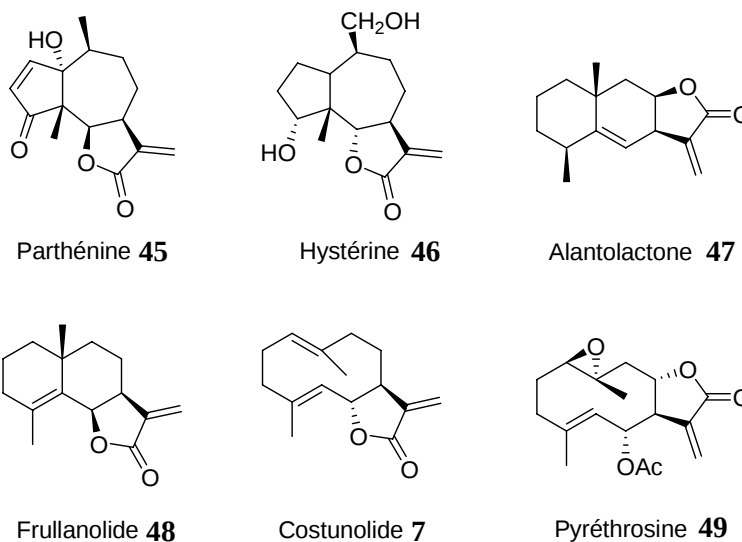


Schéma I-11

La parthénine **45** et l'hystérine **46** sont présentes dans une mauvaise herbe particulièrement prolifique et l'allergie causée pose un véritable problème dermatologique en Inde¹¹. La frullanolide **48** est responsable d'une allergie développée par les travailleurs en forêt tropicale. Le costunolide **7** est, quant à lui, la cause d'une allergie rencontrée lors de l'utilisation de certains parfums. En outre, on retrouve la parthénine **45** et l'allantolactone **47** dans le tournesol qui profite de cette réaction allergique comme moyen de défense contre les insectes et les mammifères herbivores.

Dans tous ces cas, il est probable que la sous-unité α -méthylène- γ -butyrolactone se lie par réaction de Michael à une protéine de la peau et forme ainsi un antigène qui est la cause de la sensibilisation cutanée.

1.2.3. Activités phytotoxiques

En plus des propriétés cytotoxiques et allergéniques, une grande variété de lactones sesquiterpéniques a été étudiée pour leurs activités phytotoxiques^{2b,2c}. Le schéma I-12 présente quelques lactones possédant d'intéressantes activités de régulation de la croissance des plantes.

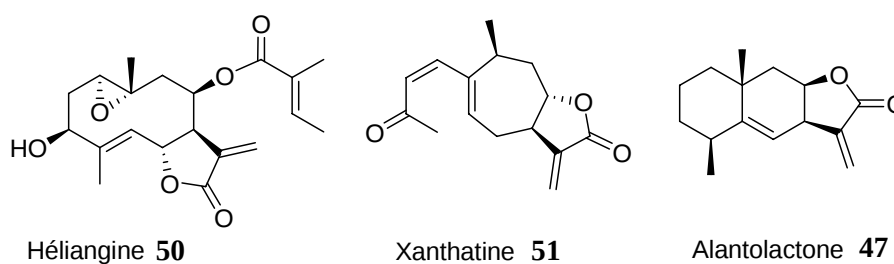


Schéma I-12

¹¹ Picman, A.K.; Balza, F.; Neil Towers, G.H. *Phytochemistry* **1982**, 21, 1801-1802.

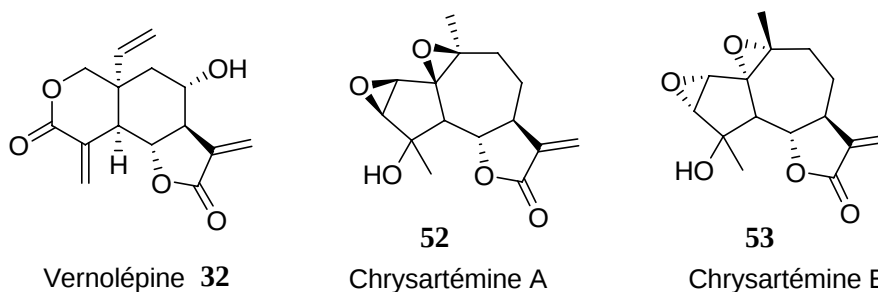


Schéma I-12 (suite)

L'héliangine et ses dérivés¹² extraits du tournesol possèdent une activité inhibitrice de l'hormone produite par le coléoptile *Avena* (enveloppe qui sécrète l'hormone de croissance des graminées, qui entoure leur tige); la vernolépine possède une activité inhibitrice (20-80%) de la croissance du blé et du froment. L'alantolactone inhibe la germination de certaines graines et leur développement. Les chrysartémines possèdent, quant à elles, une activité inhibitrice au niveau de la croissance latérale des racines.

Les α -méthylène- γ -butyrolactones qu'on trouve dans les plantes sont des métabolites de stress. Elles ne sont produites que lors de l'attaque d'insectes, lors de l'apparition de maladies et lors de périodes de sécheresse ou de trop grosses chaleurs. L'étude de ce mécanisme est importante car les plantes précitées sont des ressources alimentaires essentielles.

Dans tous les cas, il est postulé que la sous-unité α -méthylène- γ -butyrolactone réagit par réaction de Michael avec un groupe thiol du complexe formé de l'hormone de croissance auxine et de la protéine-récepteur. En se liant à ce complexe, la lactone stoppe totalement la croissance de la plante.

¹² Spring, O.; Albert, K.; Hager, A. *Phytochemistry* **1982**, 21, 2551-2553.

I.2.4. Activités antibiotiques

Finalement, certaines lactones sesquiterpéniques possèdent quelques propriétés bactéricides, fongicides et antihelminthiques (ou vermifuges). Quelques exemples d' α -méthylène- γ -butyrolactones possédant ces activités sont représentés dans le schéma I-13. Les activités de ces lactones traduisent leur toxicité envers les bactéries, les champignons, les vers et autres parasites.

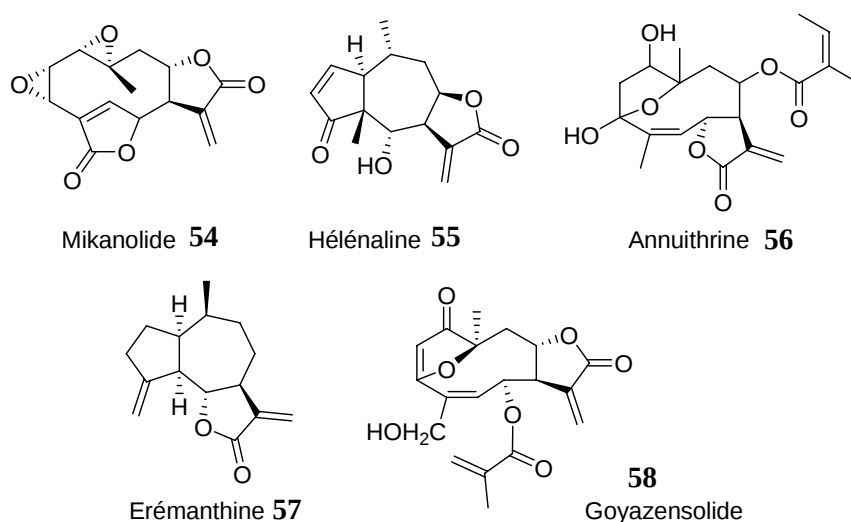


Schéma I-13 (suite)

Le mikanolide inhibe la croissance en culture d'une bactérie très dangereuse, le staphylocoque doré et aussi d'une levure, *Candida albicans*. L'hélénaline montre une activité contre plusieurs champignons pathogènes pour les humains et l'annuithrine¹³ a démontré *in vivo* une réduction drastique de la synthèse d'ADN et d'ARN dans des cellules infectées par le

¹³ Spring, O.; Albert, K.; Gradmann, W. *Phytochemistry* **1981**, 20, 1883-1885.

carcinome d'Ehrlich.

L'érémanthine et le goyazensolide¹⁴ sont, eux, la source d'une activité schistosomicide (les schistosomes sont des vers, parasites des mammifères et des humains, se reproduisant dans le système circulatoire et développant des maladies mortelles).

De nouveau, ces activités sont liées à la sous-unité α -méthylène- γ -butyrolactone qui peut interagir dans les étapes de synthèse et de transcription des protéines et de l'ADN ou dans la phase de prolifération cellulaire, ce qui explique leurs différentes toxicités.

I.3. Les différentes voies d'accès vers les α -méthylène- γ -butyrolactones

Au cours de ces 35 dernières années, une grande panoplie de produits naturels contenant la sous-unité α -méthylène- γ -butyrolactone a été découverte. Les chercheurs, intéressés par les activités biologiques de ces lactones, ont mis au point de nombreuses synthèses totales. Le but de cette introduction n'étant pas de présenter toutes ces synthèses en détail, nous nous focaliserons sur les méthodes de construction de la sous-unité α -méthylène- γ -butyrolactone, fragment essentiel de ces composés.

Nous utiliserons l'approche rétrosynthétique afin de classer les différentes stratégies utilisées (Schéma I-14). Chaque section correspondra à la coupure d'une liaison C-O et/ou d'une liaison C-C de l' α -méthylène- γ -butyrolactone.

¹⁴ Vichnewski, W.; Sarti, S.J.; Gilbert, B.; Herz, W. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 191-193.

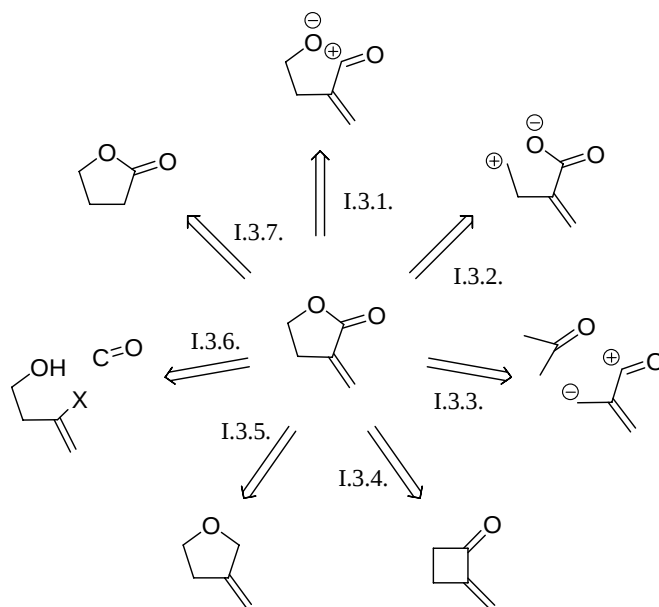


Schéma I-14

Si on considère les sections I.3.1. à I.3.3., on peut remarquer que la coupure rétrosynthétique nous ramène à l'utilisation d'un synthon ester ou aldéhyde acrylique. Malheureusement, les composés acryliques ont une forte tendance à polymériser en conditions basiques; leur fonctionnalisation en α , reprise dans cette approche, est donc difficile à réaliser (Schéma I-15). Ce problème de polymérisation a donc été contourné par l'utilisation de groupes esters ou aldéhydes masqués, sous forme d'orthoesters ou d'acétals respectivement. Alternativement, il est aussi possible de protéger la double liaison par addition d'une fonction Y qui sera éliminée facilement par la suite.

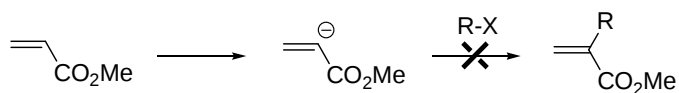


Schéma I-15

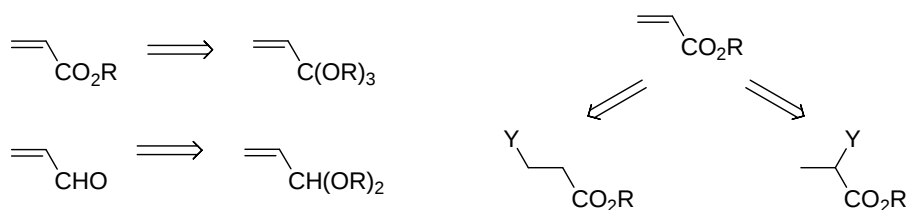


Schéma I-15 (suite)

I.3.1. Cyclisation des dérivés 4 - hydroxy - 2 - méthylène - butanoïques

Cette approche, présentée au schéma I-16, nécessite la synthèse d'un alcool homoallylique **59**; la double liaison exocyclique faisant partie d'une fonction acrylate masquée.

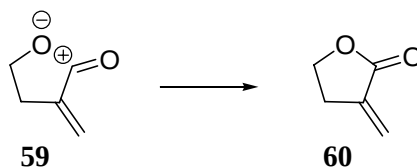


Schéma I-16

L'approche la plus habituelle pour préparer le précurseur **59** consiste en l'ouverture d'un époxyde par un équivalent d'anion vinylique fonctionnalisé.

Le groupe de Marino¹⁵ a utilisé le vinyl-cuprate **62** dérivé du diéthylacétal de l'acroléine. Après réaction avec le mono-époxyde du cyclohexadiène **61** par substitution nucléophile $\text{S}_{\text{N}}2$ ou $\text{S}_{\text{N}}2'$, déprotection de l'acétal et oxydation subséquente de l'aldéhyde en acide, un mélange des

¹⁵ a) Marino, J.P.; Farina, J.S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3213-3215.
b) Marino, J.P.; Floyd, D.M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *8*, 675-678.

alcools homoallyliques **63** et **64** est obtenu (Schéma I-17). Le traitement de ce mélange avec une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique fournit les α -méthylène- γ -butyrolactones fusionnées sous forme d'un mélange *trans* et *cis*. En présence de dicyclohexylcarbodiimide, l' α -méthylène- γ -butyrolactone fusionnée *trans* **66** est formée exclusivement.

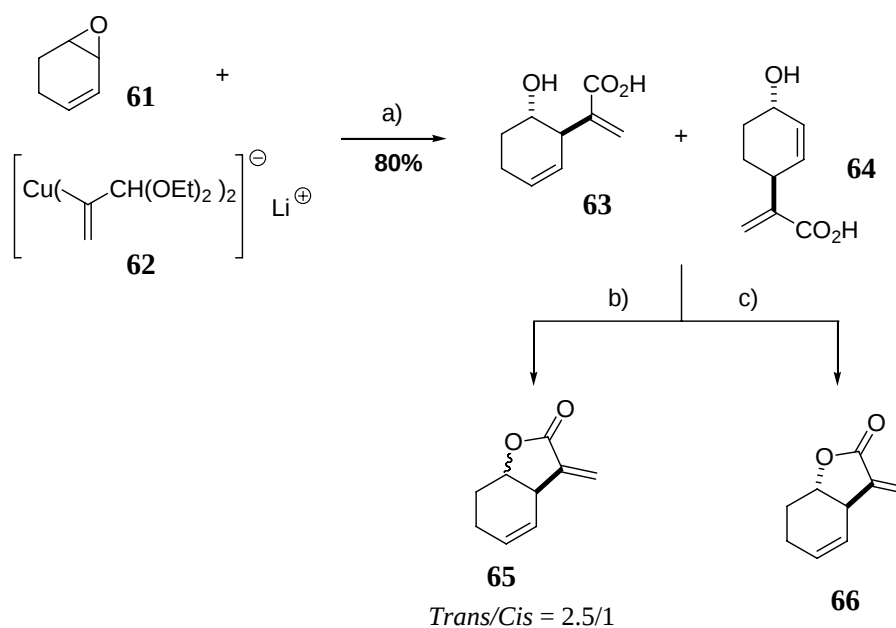


Schéma I-17 - Réactifs et conditions :

- a) 1. époxyde (1 éq.), cuprate (1.5 éq.), THF, -40 °C
 rapport **63/64** = 2.5/1 2. H_3O^+ 3. $\text{Ag}_2\text{O}/\text{OH}^-$.
 b) *p*-TsOH, toluène, reflux.
 c) DCC, CHCl_3 , reflux .

Au lieu de dissimuler l'aldéhyde sous forme d'acétal, il est aussi possible de masquer la double liaison en positionnant judicieusement un groupement labile. Cette approche a été exemplifiée par le groupe de Trost¹⁶

¹⁶ Trost, B.M.; Leung, K.K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 48, 4197-4200.

en utilisant le dianion de l'acide 2-phénylthiopropanoïque **68** puis par le groupe de Petragnani¹⁷ avec l'équivalent sélénié **73** et enfin par le groupe de Fleming¹⁸ en se servant du dianion de l'acide 3-triméthylsilylpropanoïque **76** (Schéma I-18). Après addition sur un époxyde et cyclisation, ces trois groupes fonctionnels sont éliminés avec formation de la double liaison.

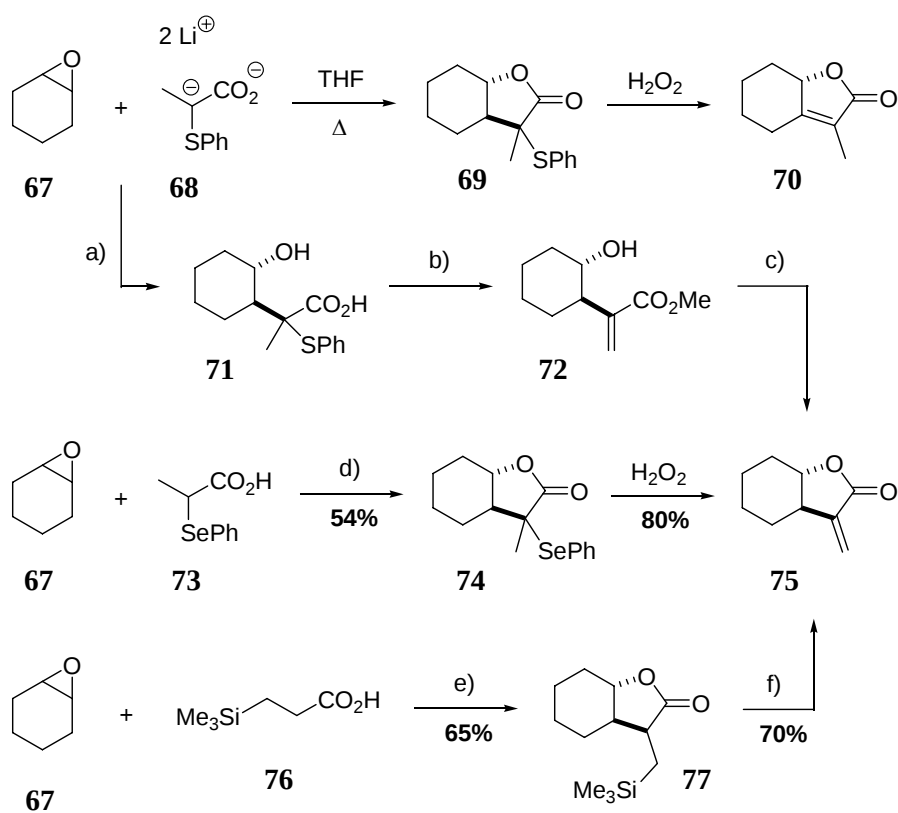


Schéma I-18 - Réactifs et conditions :

- a) THF, -60°C à t.a. b) 1. CH_2N_2 2. *m*-CPBA 3. THF, reflux.
 c) *p*-TsOH, benzène, reflux. d) 1. LDA (2 éq.), THF, 0°C puis reflux 2. H_3O^+ .
 e) 1. LDA (2 éq.), THF, 0°C puis reflux 2. *p*-TsOH, toluène, reflux.
 f) 1. LDA, THF, -78°C 2. Br_2 , CCl_4 , -78°C 3. $(\text{PhCH}_2)\text{Me}_3\text{N}^+\text{F}^-$, THF.

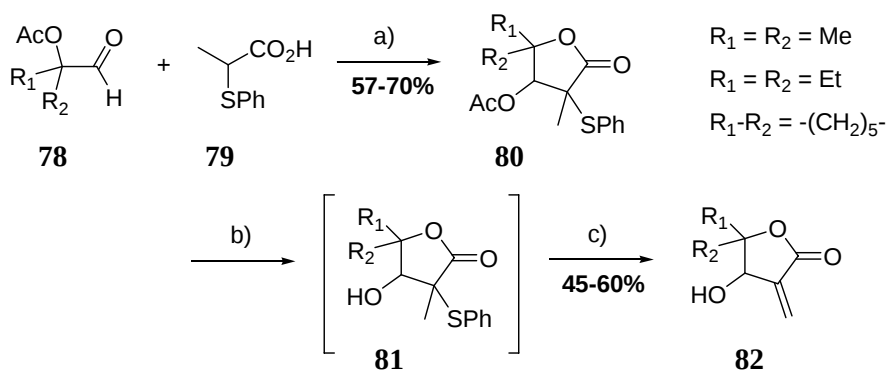
¹⁷ Petragnani, N.; Ferraz, H.M.C. *Synthesis* **1978**, 476-478.

¹⁸ Fleming, I.; Goldhill, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1980**, 1, 1493-1498.

Il est important de remarquer plusieurs points :

- tout d'abord, en présence du groupement thiophényle, l'élimination directe à partir du composé cyclique **69** génère la double liaison endocyclique. Il faut donc réaliser l'élimination avant la cyclisation ce qui rallonge la séquence.
- ensuite, avec le groupement silylé, l'élimination à partir du composé **77** nécessite une bromation préalable.
- dans le cas du groupement sélénophényle, l'oxydation directe du composé cyclique **74** peut être réalisée et, de plus, l'élimination du sélénosénoxyde est spontanée.

Bien que le groupement soufré soit plus difficile à éliminer que son homologue sélénié, le dianion de l'acide 2-phénylthiopropanoïque **79** a été utilisé dans la synthèse de β -hydroxy- α -méthylène- γ -butyrolactones **82** (Schéma I-19) par le groupe de Benezra¹⁹. En effet, par réaction avec les α -acétoxyaldéhydes, ils ont obtenu plusieurs β -acétoxy lactones **80** et, par simple déprotection de l'alcool et élimination du sulfoxyde, ils ont généré les produits **82**.

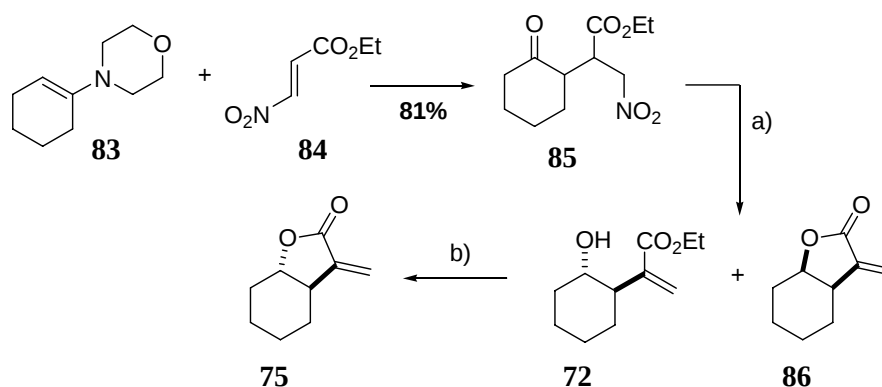


¹⁹ Barbier, P.; Benezra, C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2705- 2709 et *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 868-871.

Schéma I-19 - Réactifs et conditions :

- a) LDA (2 éq.), THF, -78°C
 b) 1. Ba(OH)₂ 2. H₃O⁺.
 c) 1. *m*-CPBA 2. toluène, reflux.

Un autre exemple de groupement labile masquant la double liaison du synthon acrylate a été décrit par McMurry²⁰ : il s'agit d'un β-nitroacrylate (Schéma I-20). La séquence débute par l'addition de Michaël de l'énamine de la cyclohexanone **83** sur le nitro-acrylate **84**. Après hydrolyse, l'adduit **85** obtenu subit alors en une étape la réduction, la lactonisation et l'élimination d'acide nitreux pour donner l'α-méthylène-γ-butyrolactone *cis* **86** (45% rdt) et l'alcool homoallylique **72** (40% rdt). La saponification de ce dernier suivie par une lactonisation fournit l'α-méthylène-γ-butyrolactone *trans* **75**.

**Schéma I-20** - Réactifs et conditions :

- a) 1. NaBH₄, MeOH, 0°C 2. reflux
 b) 1. NaOH/NaOAc 2. DCC

L'allylsilane **87** est lui aussi un équivalent d'un illusoire anion acrylate (Schéma I-21).

²⁰ Patterson, J.W.; McMurry, J.E. *Chem. Commun.* **1971**, 488-489.

Il a été utilisé par le groupe de Itoh²¹ pour réaliser la même transformation que celle présentée dans le Schéma I-18. En effet, cet allylsilane réagit avec l'époxyde du cyclohexène et fournit l'alcool homoallylique fonctionnalisé **88**. Ensuite, la réaction avec PhSeCl puis le traitement par de l'eau oxygénée fournit le diol **89** qui est oxydé à l'aide de MnO₂ pour générer le produit désiré, l' α -méthylènelactone fusionnée *trans* **75**.

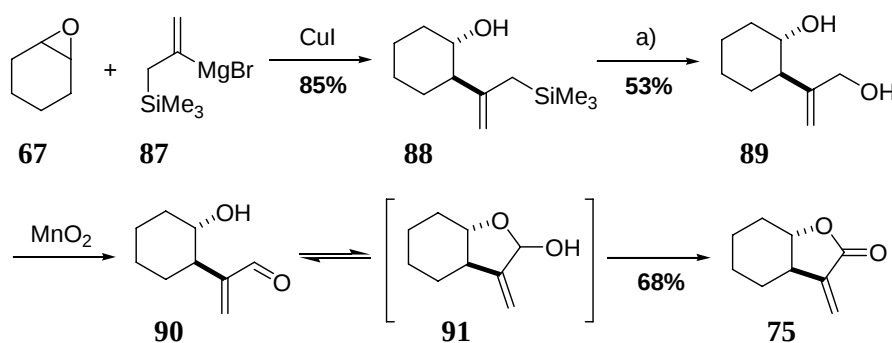


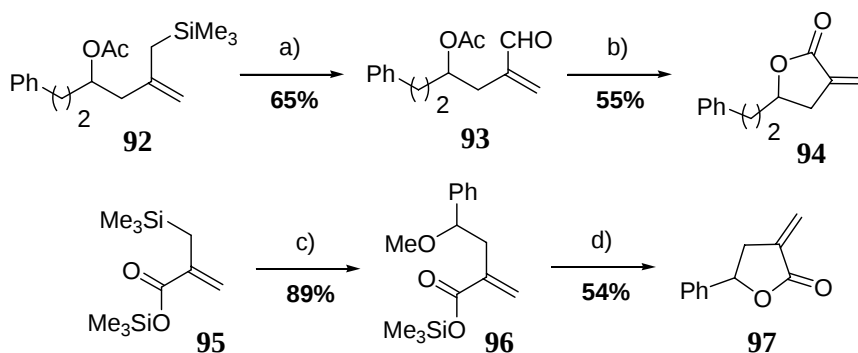
Schéma I-21 - Réactifs :
a) 1. PhSeCl, Et₃N 2. H₂O₂.

Les allylsilanes fonctionnalisés en position 1 et 1' ont été utilisés par les groupes de Fujita²² et de Sakurai²³ comme intermédiaires vers les α -méthylène- γ -butyrolactones **94** et **97** (Schéma I-22). L'étape-clé de l'approche du groupe de Fujita est la désilylation oxydante de l'allylsilane pour obtenir l'acétoxyaldéhyde **93**. Le groupe de Sakurai est parti de l'allylsilane particulier **95** capable de réagir avec un acétal puis, après déalkylation, d'induire la cyclisation en méthylènelactone **97**.

²¹ Nishiyama, H.; Yokoyama, H.; Narimatsu, S.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1267-1270.

²² Ochiai, M.; Fujita, E.; Arimoto, M.; Yamagushi, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 777-780.

²³ Hosomi, A.; Hashimoto, H.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 951-954.

**Schéma I-22 - Réactifs :**

- a) PhIO (>2 éq.), BF₃.Et₂O.
 b) 1. Ag₂O, OH 2. DCC, pyridine.
 c) PhCH(OMe)₂, BF₃.Et₂O.
 d) 1. Me₃SiI 2. MeOH/ H⁺.

Plus récemment, grâce aux travaux des groupes de Yamakawa²⁴ et Kuroda²⁵, les allylsilanes trisubstitués se sont avérés être de bons substrats pour la synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones bicycliques (Schéma I-23). Le groupe de Yamakawa a réalisé la synthèse de l'allylsilane **98** avec différentes copules chirales fixées sur l'ester.

Le meilleur résultat est représenté au schéma I-23 : l' α -méthylène- γ -butyrolactone fusionnée *cis* **100** est obtenue avec d'excellents rendements et une assez bonne sélectivité. Quant au groupe de Kuroda, il a mis au point la synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones **103** fusionnées à des cycles de taille moyenne (7, 10 et 14 chaînons).

²⁴ Nishitani, K.; Yamakawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 387-390.

²⁵ Kuroda, C.; Anzai, S. *Chem. Lett.* **1998**, 9, 875-876.

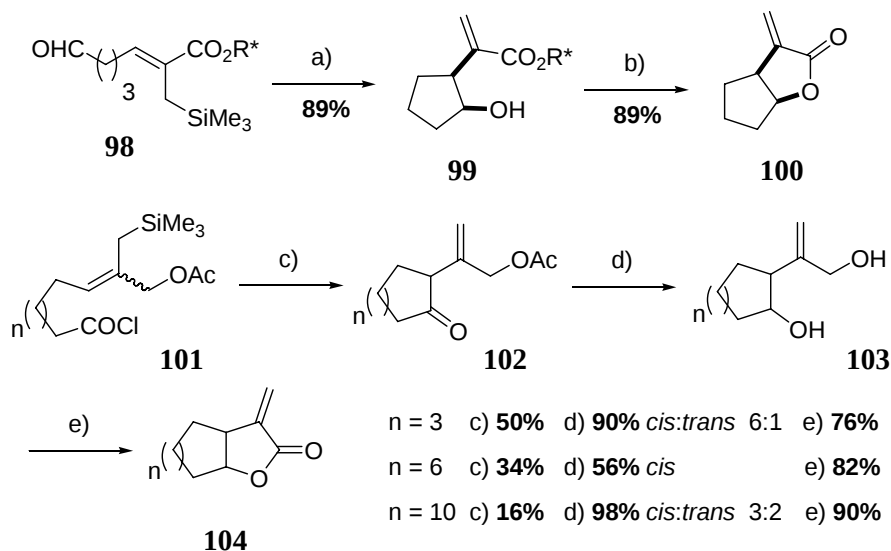


Schéma I-23 - Réactifs et conditions :

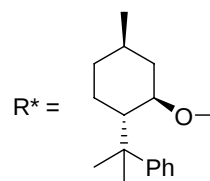
a) TiCl_4 (1.1 éq.), DCM, -20°C . **63% e.d.**

b) $p\text{-TsOH}$, benzène, reflux. **64% e.e.**

c) AlCl_3 , DCM, t.a.

d) L-Selectride, Et_2O , t.a.

e) MnO_2 , DCM, t.a.



Finalement, les méthacrylamides N-substitués sont eux aussi des synthons α -acrylate potentiels. En outre, contrairement aux esters acryliques, ils peuvent être déprotonés directement et puis alkylés.

Cette approche a été utilisée par trois groupes²⁶ en 1980 pour la formation d' α -méthylène- γ -butyrolactones (Schéma I-24). Ces séquences débutent avec les dianions **106** et **110**, stabilisés par la chélation du lithium par l'azote et sont donc moins sujets à la polymérisation que les dianions des acides acryliques.

²⁶ a) Fitt, J.J.; Gschwend, H.W. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4257-4259

b) Tanaka, K.; Nozaki, Y.; Tamura, N.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 12, 1567-1568.

c) Beak, P.; Kempf, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4550-4551.

Ces dianions des méthacrylamides sont alors piégés par un aldéhyde ou une cétone pour donner les alcools homoallyliques de type **107** qui sont les précurseurs des lactones désirées **108** et **111**.

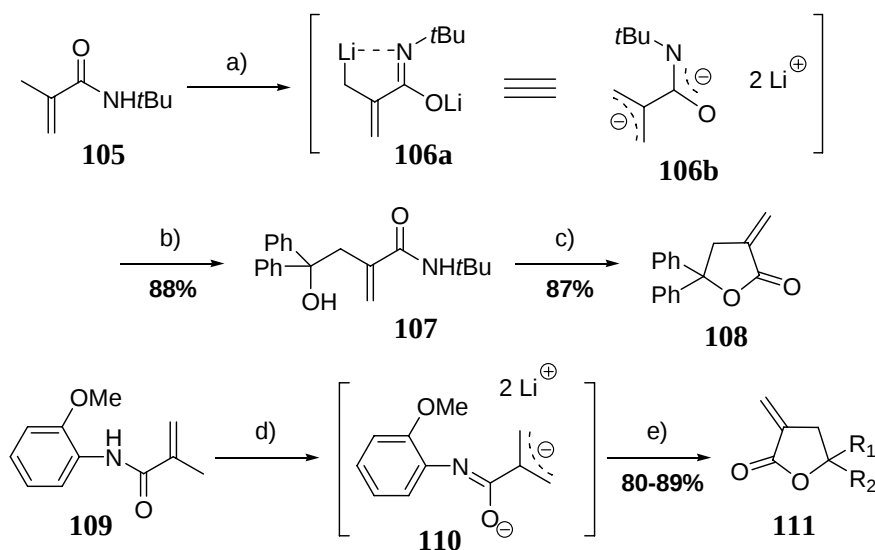


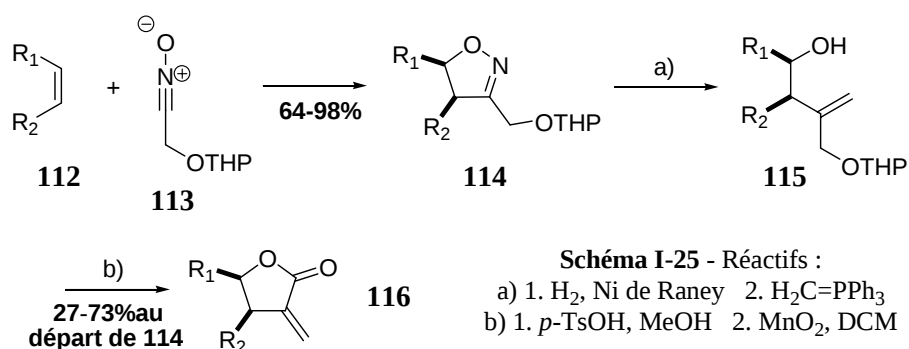
Schéma I-24 - Réactifs et conditions :
 a) BuLi (2 éq.), TMEDA, THF, -70 à -20°C.
 b) Ph₂CO.
 c) xylène, reflux.
 d) BuLi/tBuOK (2 éq.)
 e) 1. R₁R₂CO 2. HCl 10%

Il reste à présenter quelques approches un peu plus particulières qui vont, elles aussi, nous mener aux alcools homoallyliques précurseurs de la cyclisation générant les α -méthylène- γ -butyrolactones.

Tout d'abord, le groupe de Kozikowski²⁷ a utilisé les isoxazoline comme intermédiaires vers les α -méthylène- γ -butyrolactones (Schéma I-25).

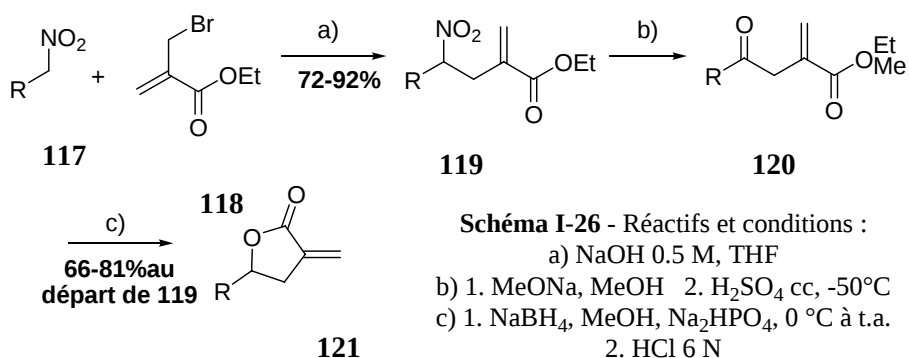
²⁷ Kozikowski, A.P.; Ghosh, A.K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2623-2626.

Ces isoxazolines sont obtenues par cycloaddition [2+3] entre une oléfine et l'oxyde de nitrile **113** avec des rendements moyens à excellents. Ensuite l'ouverture réductrice de l'isoxazoline, suivie d'une réaction de Wittig, forme les alcools homoallyliques intermédiaires recherchés **115**. Ces derniers, après clivage du groupement tétrahydropyranyle, sont convertis par simple oxydation au MnO_2 en α -méthylène- γ -butyrolactones correspondantes **116**.

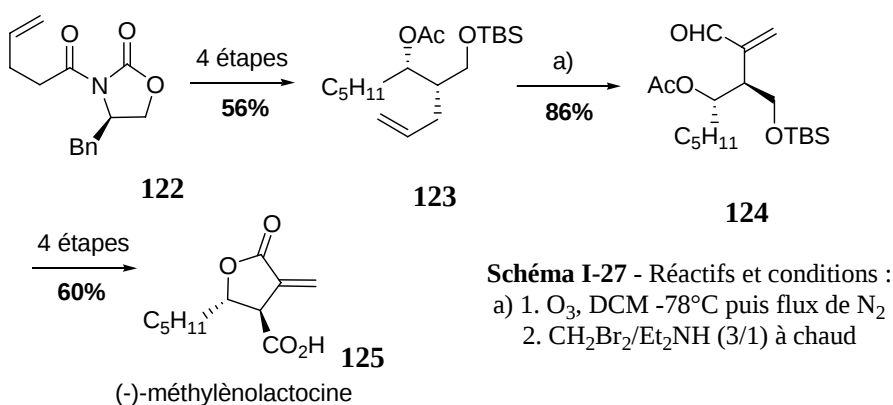


Plus récemment, le groupe de Ballini²⁸ a réalisé la synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones à partir de nitroalcanes (Schéma I-26). Le groupement nitro est utilisé comme précurseur d'une fonction carbonyle. En effet, le substituant nitro est transformé en cétone par réaction de Nef et les dérivés carbonylés **120** ainsi obtenus sont ensuite réduits. La cyclisation finale produit les diverses α -méthylène- γ -butyrolactones désirées **121**.

²⁸ Ballini, R.; Bosica, G.; Livi, D. *Synthesis* **2001**, 10, 1519-1522.



Il est intéressant de noter que le dibromométhane a aussi été utilisé comme source de méthylène pour la synthèse totale de la (-)-méthylénolactocine²⁹. Le composé **13** est formé en quatre étapes à partir de l'oxazolidinone **122** (Schéma I-27). Il est ensuite transformé en l'éther homoallylique **124**, précurseur de l' α -méthylène- γ -butyrolactone, par ozonolyse et traitement avec un mélange dibromométhane/diéthylamine. Ensuite, par transformation des groupements fonctionnels et lactonisation, la (-)-méthylénolactocine **125** est obtenue avec de très bons rendements.



²⁹ Hon, Y.-S.; Hsieh, C.-H.; Liu, Y.-W. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2713-2723.

I.3.2. Cyclisation des dérivés 2-méthylène-penténoïques

Cette approche, représentée dans le schéma I-28, nécessite la synthèse d'un ester ou d'un acide α -méthylène- γ,δ -insaturé.

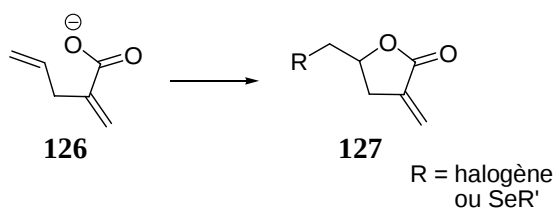


Schéma I-28

Les deux approches les plus évidentes consistent :

- en l'addition d'un synthon α -acrylique sur un substrat allylique.
- en un réarrangement sigmatropique [3,3] d'un acrylate masqué.

Les synthons acryliques utilisés sont semblables à ceux utilisés dans la section précédente : les vinylcuprates et le dianion de l'acide 2-phénylthiopropanoïque **132**.

Tout d'abord, Marino a démontré que les vinylcuprates³⁰ **129** transfèrent sélectivement, et à basses températures, le synthon acrylate sur le composé allylique **128** (Schéma I-29). Après saponification et iodolactonisation, l'iodolactone bicyclique fusionnée *cis* **131** est obtenue. Celle-ci est traitée par de l'hydruire de tributylétain pour former l' α -méthylène- γ -butyrolactone désirée **86** avec des rendements élevés (*dixit* la publication).

³⁰ Marino, J.P.; Floyd, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7138-7140.

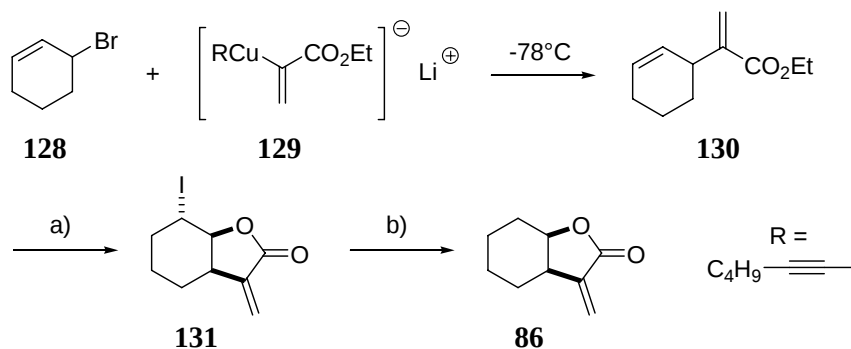


Schéma I-29 - Réactifs :
 a) 1. NaOH 2. KI₃, NaHCO₃, H₂O
 b) Bu₃SnH

Le dianion de l'acide 2-phénylthiopropanoïque **132** a également été additionné sur le bromure de cyclohexène¹⁷. A partir de l'adduit **133** formé, deux voies possibles aboutissent chacune à l' α -méthylène- γ -butyrolactone désirée **86** (Schéma I-30). Elles impliquent soit l'élimination du sélénosé, suivie de la lactonisation, soit l'inverse. Ces deux approches aboutissent à la lactone désirée avec des rendements comparables.

Une route très semblable a été développée par le groupe de Schlessinger³¹ lors de la synthèse du *dl*-avenaciolide **140** (Schéma I-31). Cette séquence débute par l'addition de Michael de l'anion acrylate masqué **137** sur la lactone **136**. L'énolate formé est directement piégé par de l'iode.

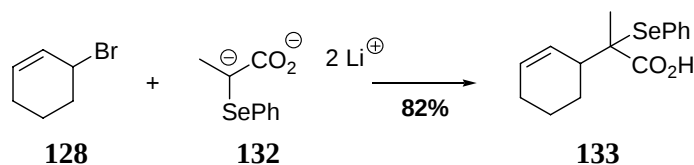


Schéma I-30

³¹ Herrmann, J.L.; Beyer, M.H.; Schlessinger, P.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7923.

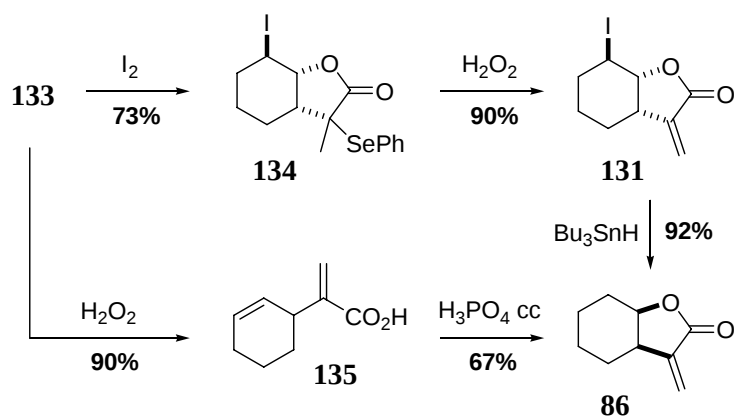


Schéma I-30 (suite)

Après déprotection de l'ester, la lactonisation est accomplie par substitution nucléophile de l'iodure pour former la bis-lactone **139**. L' α -méthylène- γ -butyrolactone désirée **140** est alors obtenue par simple élimination du sulfoxyde correspondant.

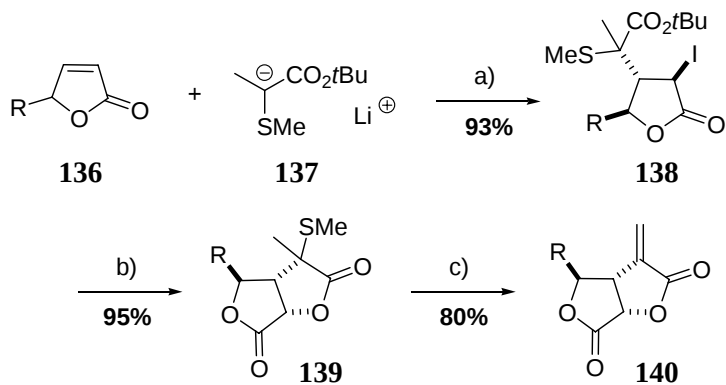


Schéma I-31 - Réactifs et conditions :

- a) 1. THF, -70°C 2. I_2 , THF, -70°C
 b) 1. *p*-TsOH, benzène, reflux 2. $NaHCO_3$
 c) 1. *m*-CPBA, DCM 2. reflux

Le 3-(*N,N*-diméthylamino)propionate de lithium **142** peut aussi être considéré comme un synthon acrylate masqué. Ce composé a été employé comme réactif de départ par le groupe de Helquist et Yu³² lors de la synthèse de diverses α -méthylène- γ -butyrolactones telles que **145** et **146** (Schéma I-32). Comme dans le cas des méthacrylamides (section I.3.1), l'atome d'azote va empêcher la polymérisation de l'acrylate par complexation du lithium.

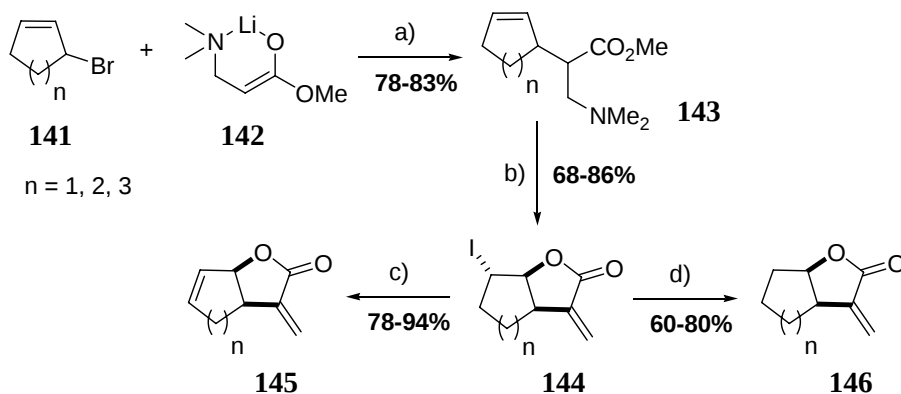


Schéma I-32 - Réactifs et conditions :

- a) HMPT, THF, -78°C à t.a.
 b) 1. MeI, MeOH 2. DBN, benzène 3. KOH, MeOH puis H_3O^+ 4. KI, I_2 , NaHCO_3
 c) DBU, benzène, 60°C
 d) Bu_3SnH , benzène, 55°C

Les réarrangements sigmatropiques [3,3] ont, eux aussi, été abondamment employés pour la construction d'esters α -méthylène- γ,δ -insaturés, précurseurs direct des α -méthylène- γ -butyrolactones. Un exemple illustratif est celui de la synthèse du frullanolide³³ (Schéma I-33).

³² Yu, L.C.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4536-4541.

³³ Still, W.C.; Schneider, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 948-950.

L'acrylate masqué **148** est généré au départ de l'alcool allylique **147** puis transformé en acétal de cétène **149**, composé de départ pour le réarrangement d'Ireland-Claisen. Après élimination de la pyrrolidine, l'ester **150** recherché est obtenu. Ce dernier est converti en frullanolide **48** par iodolactonisation et élimination.

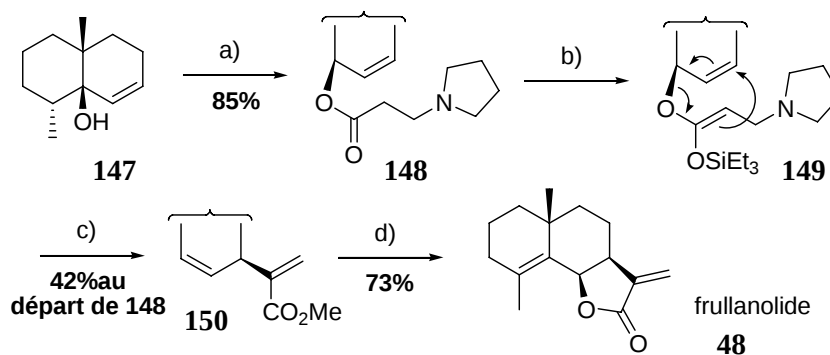
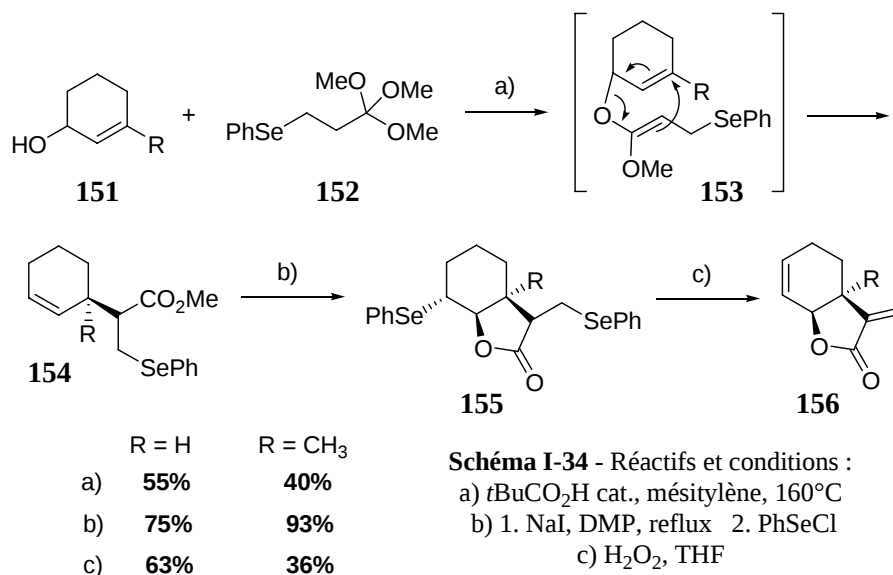


Schéma I-33 - Réactifs et conditions :

- a) 1. LDA puis $\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$, Et_3N 2. pyrrolidine (excès).
 b) 1. LDA, THF 2. Et_3SiCl , -45°C
 c) 1. toluène, reflux 2. $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$, MeOH, K_2CO_3 , reflux
 d) 1. iodolactonisation 2. DBU, THF

Une séquence équivalente, passant par un réarrangement de Johnson-Claisen, a été mise au point par le groupe de Raucher³⁴. Cette approche débute par la réaction des alcools allyliques **151** avec l'orthoester **152** (Schéma I-34). Après réarrangement, déalkylation des esters et sélénolactonisation, les bicycles disélénés **155** sont obtenus. Ces derniers, par double élimination des sélénosydes correspondants, fournissent les α -méthylène- γ -butyrolactones désirées **156**.

³⁴ Raucher, S.; Hwang, K.J.; Macdonald, J.E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3057-3060.



Deux autres approches moins utilisées permettent aussi la formation d'un ester ou d'un acide α -méthylène- γ,δ -insaturé.

La première est la réaction ène entre un composé allylique et le diméthyl-acétylènedicarboxylate **158**³⁵. Cette réaction ène peut être réalisée de manière thermique (méthode A) ou, pour les composés plus volatils, en présence de trichlorure d'aluminium (méthode B). Ensuite, les adduits **159** obtenus sont cyclisés en milieu acide (Schéma I-35). Enfin, pour obtenir les dérivés α -méthylène non-substitués **161**, il suffit d'hydrolyser et de décarboxyler **160**.

³⁵ McCulloch, A.W.; McInnes, A.G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 22, 1963-1966.

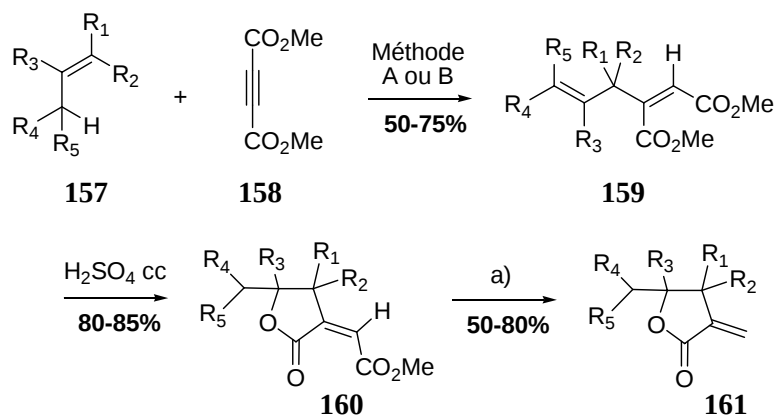


Schéma I-35 - Réactifs et conditions :
 Méthode A : 120-140°C
 Méthode B : AlCl_3 (1 éq.), DCM, t.a.
 a) MeONa , NaOH puis Cu/quinoline , 200°C

La deuxième approche implique l'addition de l' α -bromométhylacrylate d'éthyle **118** sur un alcyne terminal, en présence de zinc, et sous ultrasons. Cette réaction produit directement l'acide α -méthylène- γ,δ -insaturé **163** (Schéma I-36). Knochel et Normant³⁶ ont effectué de cette manière, en seulement deux étapes, la synthèse de l'iodométhylènelactone **164**.

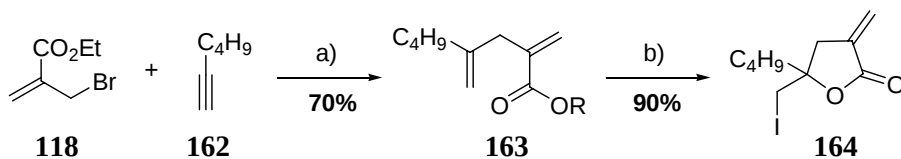


Schéma I-36 - Réactifs et conditions :
 a) Zn , THF, 50°C, ultrasons
 b) I_2 , K_2CO_3 , THF

³⁶ Knochel, P.; Normant, J.F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1475-1478.

I.3.3. Addition de dérivé méthacrylate sur une cétone ou un aldéhyde par catalyse métallique

Cette approche, représentée dans le schéma I-37, consiste en l'allylation sous catalyse métallique d'un aldéhyde ou d'une cétone par un anion méthacrylate.

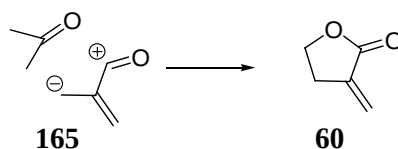


Schéma I-37

La première approche basée sur cette méthode a été rapportée par les groupes de Dreiding³⁷ et Schmidt³⁸. Elle fait appel à une réaction de type Reformatsky entre des esters α -bromométhylacryliques³⁹ **166** et des aldéhydes ou des cétones (Schéma I-38).

³⁷ Löffler, A.; Pratt, R.D.; Rüesch, H.P.; Dreiding, A.S. *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 383-403.

³⁸ Öhler, E.; Reininger, K.; Schmidt, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 457-458.

³⁹ Pour quelques exemples de synthèse des esters α -bromométhylacryliques, voir:

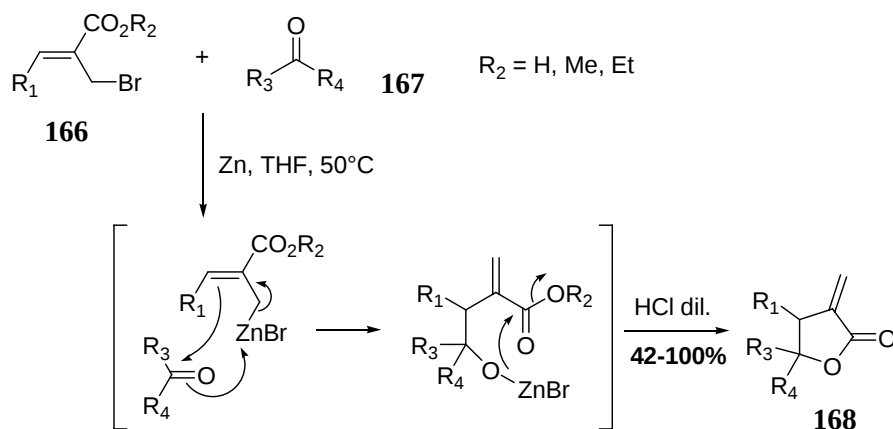
a) Kamarajan, K.; Ramalingan, K.; O'Donnell, D.J.; Berlin, K.D. *Org. Synth.* **1983**, 61, 56-59.

b) Cassady, J.M.; Howie, G.A.; Robinson, J.M.; Stamos, I.K. *Org. Synth.* **1983**, 61, 77-80.

c) Goldberg, O.; Dreiding, A.S. *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1904-1910.

d) Semmelhack, M.F.; Tomesch, J.C.; Czarny, M.; Boettger, S. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1259-1262.

e) Hoffmann, H.M.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 1-19. Hoffmann, H.M.R.; Henning, R. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 828-841.



A partir de **118**, plusieurs groupes^{2e,36,40} ont fait la synthèse d'un grand nombre de méthylènes lactones (Schéma I-39). En réagissant avec les aldéhydes et les cétones, les méthylénelactones γ -mono- et disubstituées **170** sont formées et à partir de dialdéhydes, les bislactones **172** sont obtenues.

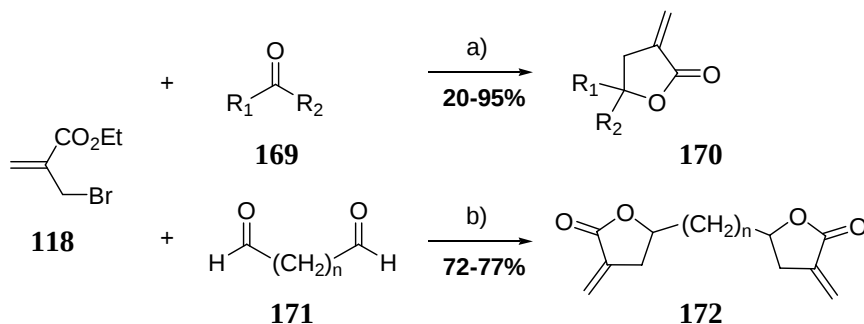


Schéma I-39 - Réactifs et conditions :

- a) 1. Zn, THF 2. HCl dil., 0°C
b) 1. Zn, THF 2. H₂SO₄ dil., 0°C

⁴⁰ a) Lee, K.H.; Ibuka, T.; Kim, S.H.; Vestal, B.R.; Hall, I.H.; Huang, E.S. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 812-817.

b) Howie, G.A.; Stamos, I.K.; Cassady, J.M. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 309-313

c) Boldrini, G.P.; Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C. Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4108- 4111.

De nombreux protocoles d'allylation ont été développés pour l'addition de fragments allyliques sur les carbonyles. Dans la plupart des cas, il s'agit de catalyses métalliques générant *in situ* des espèces « allyl-métal » très réactives et permettant de former les alcools homoallyliques désirés avec de bons, voire d'excellents excès diastéro- et énantiomériques. Lorsque ces systèmes sont appliqués à l'addition d'un synthon méthacrylate sur un carbonyle, les conditions sont idéales pour réaliser *in situ* la lactonisation et ainsi obtenir des α -méthylène- γ -butyrolactones efficacement.

Afin de réaliser la réaction catalysée par le zinc à température ambiante, le groupe de Lee a démontré l'utilité des ultrasons⁴¹ pour activer une réaction de type Barbier (Schéma I-40). Les α -méthylène- γ -butyrolactones disubstituées **175** formées sont majoritairement ou exclusivement *syn*.

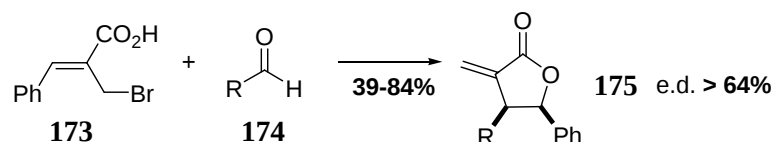


Schéma I-40 - Réactifs et conditions :
Zn (5 éq.), ICH₂CH₂I (1 éq.), THF/benzène, ultrasons

Très vite, les groupes de Nozaki⁴² et de Drewes⁴³ ont mis au point une méthode alternative à la réaction de Reformatsky, faisant appel au chrome comme catalyseur. L'espèce active est formée *in situ* en mélangeant du trichlorure de chrome avec l'hydruure de lithium-aluminium (2/1). Par condensation entre des esters α -bromométhylacryliques **178** et divers

⁴¹ Lee, A.S.-Y.; Chang, Y.-T.; Wang, S.-H.; Shu, S.-F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8489-8492.

⁴² Okuda, Y.; Nakatsukasa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Chem. Lett.* **1985**, 481-484.

⁴³ Drewes, S.E.; Hoole, R.F.A. *Synth. Comm.* **1985**, 15, 1067-1074.

aldéhydes, les méthylènelactones *syn* **180** peuvent être obtenues sélectivement (Schéma I-41). Il est à noter que cette méthode est encore utilisée actuellement, notamment lors de la synthèse d'analogues de la dihydrovitamine D₃⁴⁴.

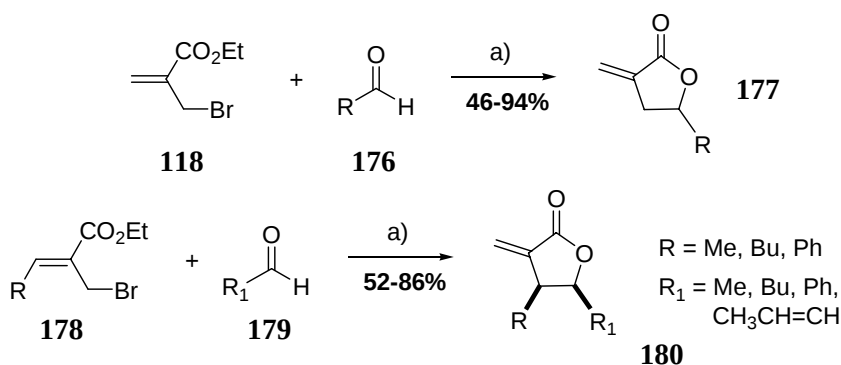


Schéma I-41 - Réactifs et conditions :

a) aldéhyde (1 équ.), acrylate (2 équ.),
 CrCl₃ (4 équ.)/LiAlH₄ (2 équ.), THF, t.a.

Plusieurs groupes ont très tôt utilisé l'étain pour effectuer l'étape d'allylation. Que ce soit avec un système bimétallique Sn(0)/Al(0)⁴⁵ ou Sn(II)/Pd(II)⁴⁶, les méthylènelactones *syn* sont obtenues par réaction des esters **181** et **184** avec divers aldéhydes en milieu aqueux (Schéma I-42).

Le couplage de l'acide acrylique **187** et de divers aldéhydes (Schéma I-42) en milieu aqueux et en présence du système SnCl₂/MeOCH₂CH₂OH⁴⁷ ou du système SnCl₂/Amberlyst 15⁴⁸, produit les α-méthylène-γ-butyrolactones **189** avec des rendements faibles à excellents.

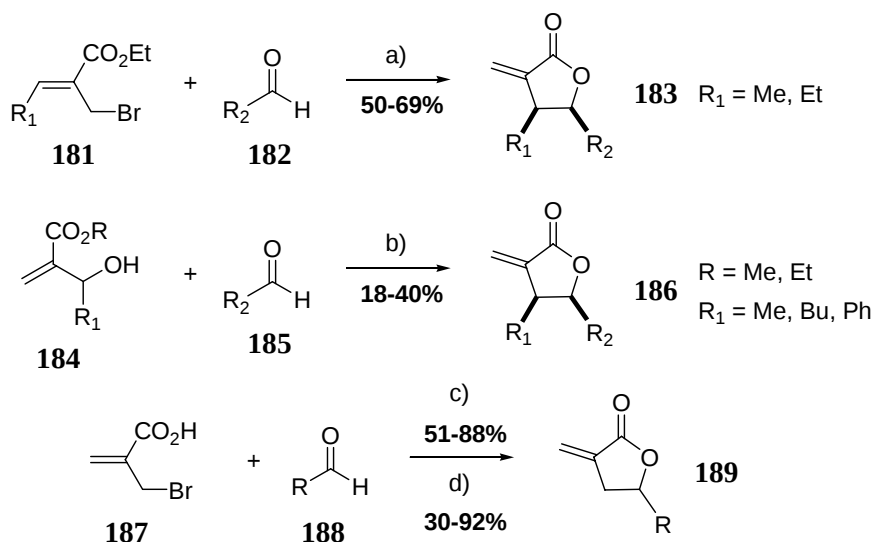
⁴⁴ Saito, N.; Masuda, M.; Matsunaga, T.; Saito, H.; Anzai, M.; Takenouchi, K.; Miura, D.; Ishizuka, S.; Takimoto-Kamimura, M.; Kittaka, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7951-7961.

⁴⁵ Nokami, J.; Tamaoka, T.; Ogawa, H.; Wakabayashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 541-544.

⁴⁶ Masuyama, Y.; Nimura, Y.; Kurusu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 225-228.

⁴⁷ Uneyama, K.; Ueda, K.; Torii, S. *Chem. Lett.* **1986**, 1201-1202.

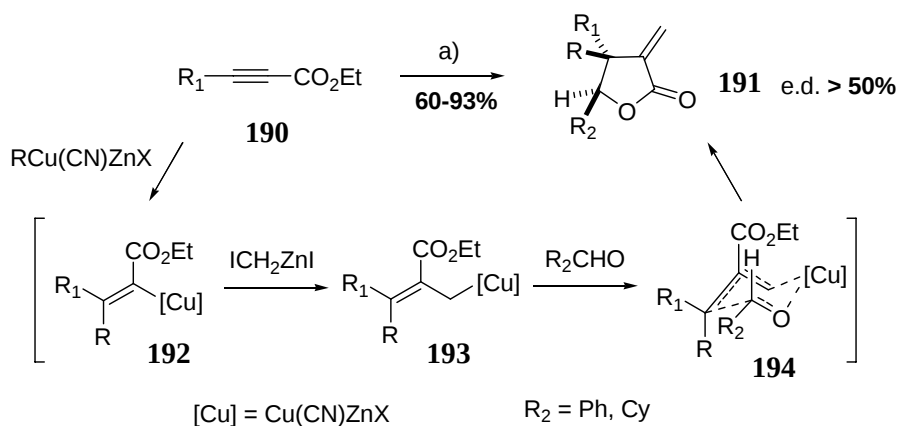
⁴⁸ Talaga, P.; Schaeffer, M.; Benezra, C.; Stampf, J.-L. *Synthesis* **1990**, 530.

**Schéma I-42** - Réactifs et conditions :

- a) acrylate (1 éq.), aldéhyde (1.1 éq.), Sn (1 éq.), Al (1 éq.), Et₂O/H₂O (4/1), AcOH cat., 40°C.
 b) aldéhyde (1 éq.), acrylate (1.75 éq.), SnCl₂ (3.5 éq.), PdCl₂(PhCN)₂ (0.2 éq.), DMI/H₂O (6/1), 80°C.
 c) acide acrylique (1 éq.), aldéhyde (2 éq.), SnCl₂ (1 éq.), MeOCH₂CH₂OH/H₂O/AcOH (4/2/1), 70°C.
 d) acide acrylique (1 éq.), aldéhyde (2 éq.), SnCl₂ (1 éq.), Amberlyst 15 (100 mg/mmol), THF/H₂O (4/1), reflux.

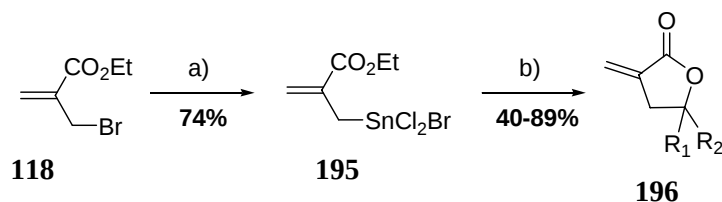
Knochel et Sidduri⁴⁹ ont mis au point un système bimétallique Zn/Cu afin de générer les méthylènelactones de manière stéréosélective (Schéma I-43). En utilisant RCu(CN)ZnX pour la carbocupration des esters acétyléniques **190**, ils obtiennent sélectivement les espèces vinyliques **192** et après traitement avec ICH₂ZnI, puis condensation avec un aldéhyde, les α-méthylène-γ-butyrolactones **191** sont obtenues avec de bons rendements et des rapports *cis/trans* bons à excellents.

⁴⁹ Sidduri, A.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7579-7581.

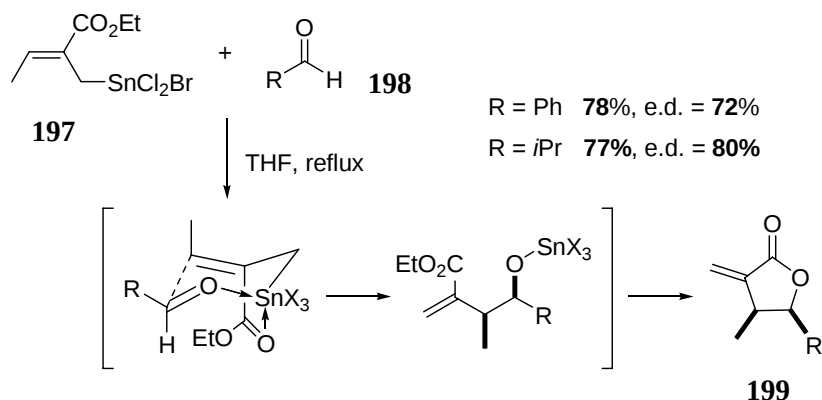
**Schéma I-43** - Réactifs et conditions :

- a) 1. $RCu(CN)ZnX$ (1.2 éq.), THF, $-60^\circ C$
 2. ICH_2ZnI (2 éq.), $-40^\circ C$ à t.a. 3. R_2CHO (1 éq.), THF, $-40^\circ C$

Le groupe de Fouquet⁵⁰ a réalisé la synthèse du trihalogénure d'allylétain **195** par traitement de **118** avec du $SnCl_2$ (Schéma I-44). Cet allylstannane est stable. Toutefois, il s'additionne sur divers composés carbonyles et, au reflux du THF, génère les α -méthylène- γ -butyrolactones **196** avec des rendements moyens à très bons. A partir du dérivé substitué par un méthyle **197**, les lactones disubstituées *syn* **199** sont formées sélectivement.

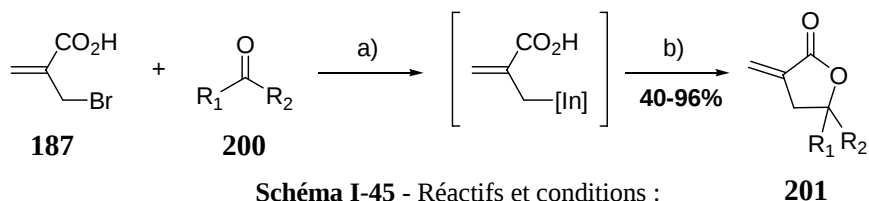
**Schéma I-44**

⁵⁰ Fouquet, E.; Gabriel, A.; Maillard, B.; Pereyre, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 590-598

**Schéma I-44 (suite)** - Réactifs et conditions :

- a) SnCl_2 , LiBr (0.1 éq.), THF
 b) $\text{R}_1\text{R}_2\text{CO}$, THF, reflux

Une autre méthode a été mise au point par le groupe de Yus⁵¹. Elle emploie l'indium métallique en milieu aqueux. Dans des conditions très douces (Schéma I-45), la condensation de l'acide α -bromométhylacrylique **187** et de divers carbonyles génère les α -méthylène- γ -butyrolactones **201** avec des rendements moyens à excellents.

**Schéma I-45** - Réactifs et conditions :

- a) In en poudre, THF/ H_2O , t.a.
 b) HCl 6M

Au cours de ces dernières années, l'utilisation de l'indium métallique en milieu aqueux pour catalyser la transformation d'amino-aldéhydes en méthylènelactones a été décrite par les groupes de Podlech⁵² et

⁵¹ Choudhury, P.K.; Foubelo, F.; Yus., M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10779-10788.

⁵² Steurer, S.; Podlech, J. *Synthesis* **2000**, 945-950.

de Loh⁵³. Enfin, tout récemment, cette approche s'est révélée efficace pour la synthèse totale des eupomatilones 2 et 5⁵⁴.

Enfin, les travaux réalisés avec les allylboronates pour l'allylation des carbonyles ont été appliqués à la synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones par les groupes de Ramachandran⁵⁵ et de Hall⁵⁶. Les premiers ont préparés des allylboronates chiraux **204** au départ d'alcynes par vinylalumination de l'acétaldéhyde, transformation de l'alcool en acétate et substitution de ce bon groupe partant par les boronates (Schéma I-46). L'allylboration asymétrique du benzaldéhyde est alors effectuée mais cette réaction ne donne que de faibles excès énantiomériques.

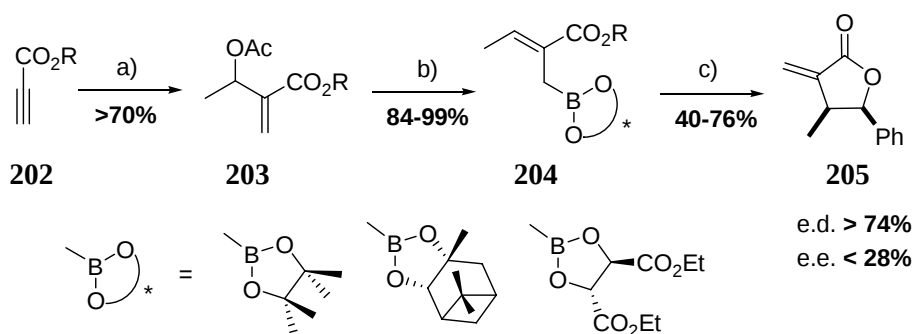


Schéma I-46 - Réactifs :

- a) 1. DIBAL-H, NMO 2. MeCHO 3. Ac₂O, pyridine
 b) CuCl, LiCl, KOAc, DMF, (B-O^*)₂
 c) 1. PhCHO, DMF 2. *p*-TsOH

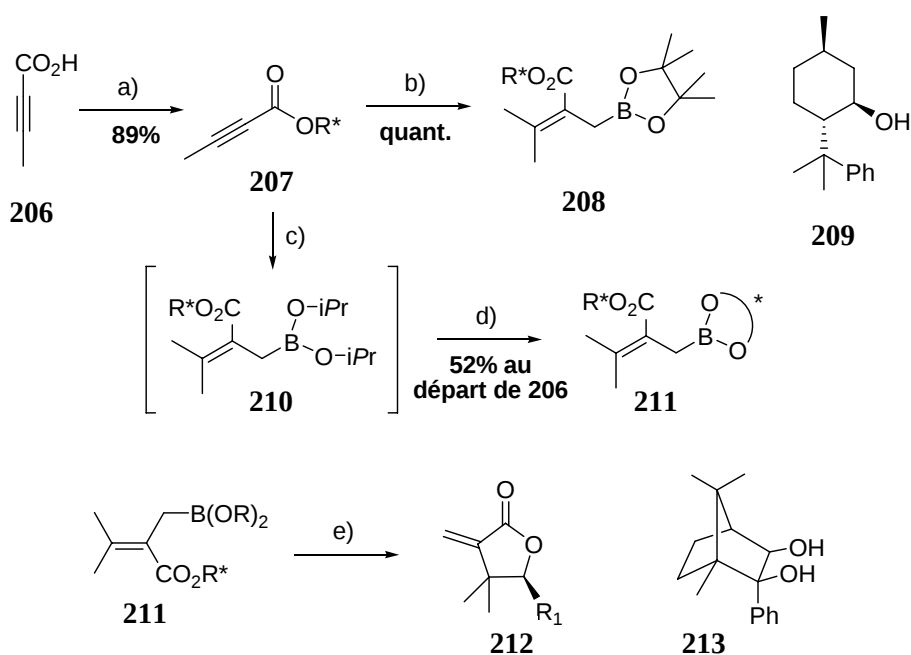
⁵³ Chng, S.-S.; Hoang, T.-G.; Lee, W.-W.W.; Tham, M.-P.; Ling, H.Y.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9501-9504.

⁵⁴ Kabalka, W.K.; Venkataiah, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7325-7328.

⁵⁵ Ramachandran, P.V.; Pratihari, D.; Biswas, D.; Srivastava, A.; Reddy, M.V.R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 481-484.

⁵⁶ Kennedy, J.W.J.; Hall, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 898-899 et *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4412-4428.

Le groupe de Hall a synthétisé les allylboronates chiraux **211**. Après estérification de l'acide **206** avec le phénylmenthol **209**, carbocupration de la triple liaison, transmétallation au bore et échange de ligand, le réactif **211** est obtenu avec un excellent rendement global (Schéma I-47). L'allylboration asymétrique a ensuite été réalisée sur plusieurs aldéhydes.



Entrée	R ₁	
1 (OR) ₂ = pinacolato 208	TBSO(CH ₂) ₂	80%, 82% e.e.
2 R* = Et, (OR) ₂ = (R)- 213	C ₉ H ₁₉	50% e.e.
3 (OR) ₂ = (S)- 213	C ₉ H ₁₉	10% e.e.
4 (OR) ₂ = (R)- 213	C ₉ H ₁₉	75%, 98% e.e.
5 (OR) ₂ = (R)- 213	Ph	55%, >95% e.e.

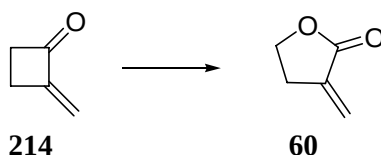
Schéma I-47 - Réactifs et conditions :

- a) **209**, DCC, DMAP, DCM
 b) 1. MeCuLi, THF, -78°C 2. ICH₂B(pinacolato), HMPA (9 éq.), -78°C à t.a.
 c) 1. MeCuLi, THF, -78°C 2. ICH₂B(OiPr)₂, HMPA (9 éq.), -78°C à t.a.
 d) **213**, Et₂O/H₂O
 e) 1. R₁CHO, toluène 2. *p*-TsOH

On peut tirer de cette application quelques observations intéressantes : il existe un effet match en présence des deux inducteurs de chiralité **209** et (*R*)-**213** (entrée 4 par rapport à entrée 2), cet effet est plus important avec le dérivé bornanediol **213** qu'avec le dérivé pinacol **208** (entrée 4 par rapport à entrée 1). Enfin, un effet mismatch est observé entre (*S*)-**213** et **209**.

1.3.4. Insertion d'un oxygène par oxydation de Baeyer-Villiger des 2-méthylèncyclobutanones

Cette approche, représentée dans le schéma I-48, consiste en l'oxydation des composés **214**, ces derniers pouvant provenir d'une cycloaddition [2+2] entre un halogénocétène et une oléfine.

**Schéma I-48**

Seuls quelques exemples d'application de cette méthode existent dans la littérature. Ce faible intérêt est probablement dû au fait que cette approche ne donne accès qu'aux α-méthylène-γ-butyrolactones fusionnées *syn*. En outre, la réaction de Baeyer-Villiger ne tolère que peu de groupements fonctionnels.

Deux groupes⁵⁷ ont réalisé la synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones fusionnées *syn* par cette approche. La séquence débute par la cycloaddition [2+2] entre le chloro- ou le bromocétène **216** et une oléfine (Schéma I-49). Après oxydation de Baeyer-Villiger, on obtient directement l' α -méthyl- α -halogénobutyrolactone **218**, substrat idéal pour l'élimination exocyclique de HX.

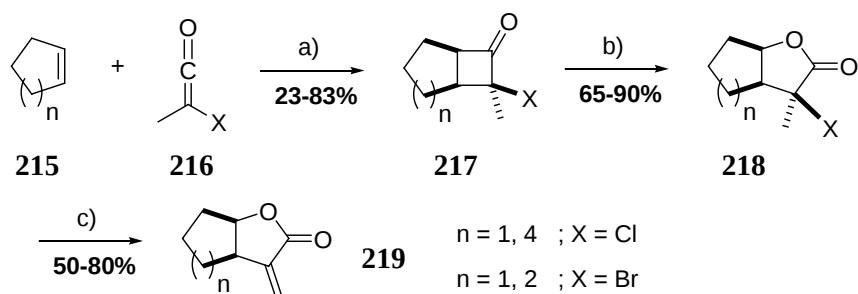


Schéma I-49 - Réactifs et conditions :

- a) hexane, reflux b) *m*-CPBA ou H_2O_2 , AcOH
 c) DBN, toluène, reflux ou DABCO, NaI, DMSO, 80°C

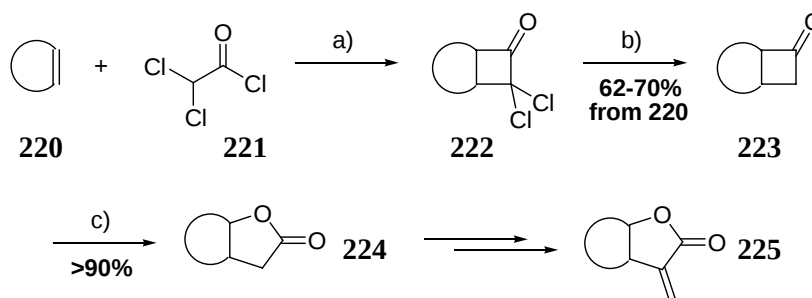
Les groupes de Grieco⁵⁸ et de Corey⁵⁹ avaient déjà utilisé cette approche d'oxydation pour l'insertion de l'oxygène de la lactone. Mais dans leurs cas, ils ont réalisé l'addition du dichlorocétène, formé à partir du chlorure d'acide **221**, sur une double liaison et ainsi obtenu la cyclobutanone **222** (Schéma I-50). Après déchlorination par traitement au zinc et réaction de Baeyer-Villiger, la butyrolactone **224** est isolée. L'exo-méthylène n'est ajouté qu'à la dernière étape (ce qui correspond donc plutôt à l'approche de la section I.3.7).

⁵⁷ a) Mubarik, S.; Roberts, S.M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 887-888.

b) Hassner, A.; Pinnick, H.W.; Ansell, J.M. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1774-1776.

⁵⁸ Grieco, P.A.; Hiroi, K. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 3467-3470.

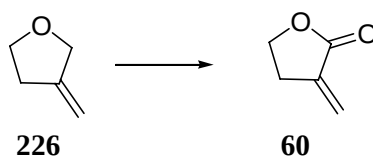
⁵⁹ Corey, E.J.; Arnold, Z.; Hulton, J. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 307-311.

**Schéma I-50** - Réactifs et conditions :

a) chlorure d'acide (excès), Et₃N, pentane
 b) Zn, AcOH c) H₂O₂ 30% (3 éq.), AcOH

I.3.5. Insertion de l'oxygène du carbonyle par oxydation des 3-méthylènetétrahydrofurannes

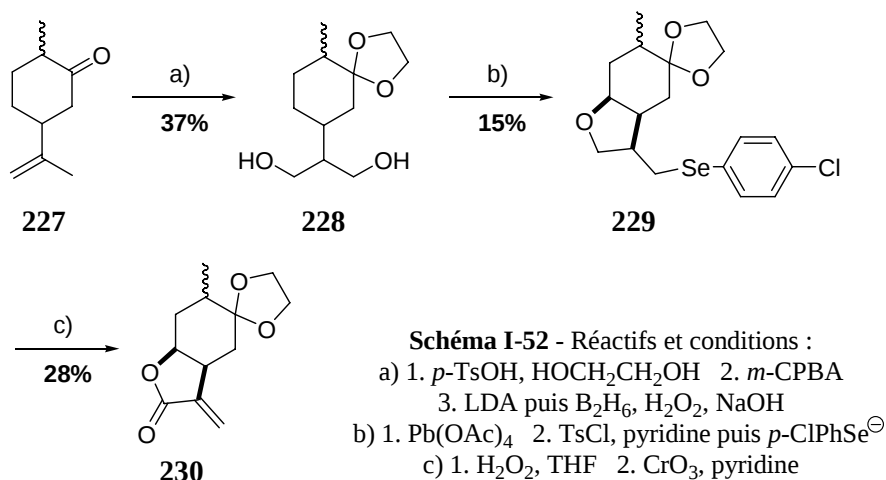
Cette approche, représentée dans le schéma I-51, consiste en l'insertion du carbonyle par oxydation des composés 226. Les conditions d'oxydation utilisées sont assez dures, ce qui empêche d'utiliser cette méthode en présence de groupements fonctionnels sensibles.

**Schéma I-51**

La première séquence basée sur cette approche a été rapportée par le groupe de Ferreira⁶⁰. Après fonctionnalisation de la carvone, pour obtenir le diol 228, le furanne est formé par cyclisation oxydante et l'alcool résiduel est substitué pour donner le dérivé sélénié 229 (Schéma I-52).

⁶⁰ Brocksom, T.J.; Ferreira, J.T.B. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 105-119 et 1005-1010.

Ce dernier est le précurseur de l' α -méthylène- γ -butyrolactone désirée **230**, qui est obtenue par élimination du sélénosyde et insertion de l'oxygène du carbonyle par oxydation de Collins.

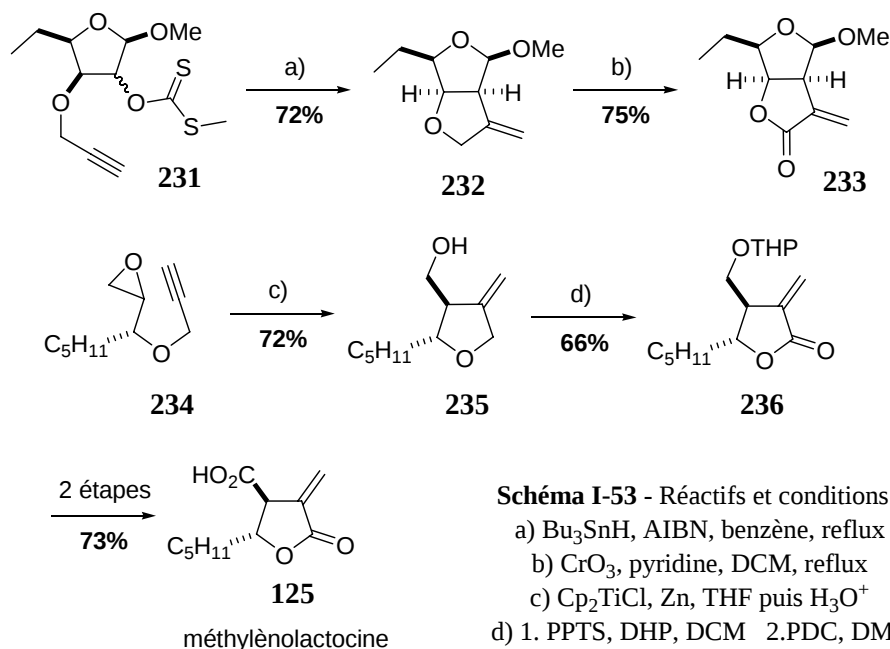


Lors de ces dernières années, deux méthodes très générales, permettant de former des β -méthylènetétrahydrofurannes, ont été étudiées : la cyclisation radicalaire et la palladacyclisation.

Le groupe de Sharma⁶¹ et celui de Mandal⁶² ont utilisé l'addition de radicaux sur des triples liaisons terminales pour former les β -méthylènetétrahydrofurannes. Dans le premier cas, le radical est généré par clivage d'un xanthate et dans l'autre cas, il est formé par l'ouverture d'un époxyde en présence de titane (III) (Schéma I-53). L'insertion de l'oxygène du carbonyle est ensuite réalisée par oxydation à l'aide de dérivés du chrome.

⁶¹ Sharma, G.V.M.; Gopinath, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1307-1309.

⁶² Mandal, P.K.; Maiti, G.; Roy, S.C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2829-2834.



Quant au palladium, il a été employé par les groupes de Genêt⁶³ et d'Aggarwal⁶⁴ pour former des intermédiaires de type β -méthylène-tétrahydrofuranne. L'énynone **237** ou le bromodiène **240** ont servi de substrats à ces cyclisations catalysées par le palladium (II) (Schéma I-54). Après oxydation au chrome, on obtient les α -méthylène- γ -butyrolactones désirées **239** et **242**.

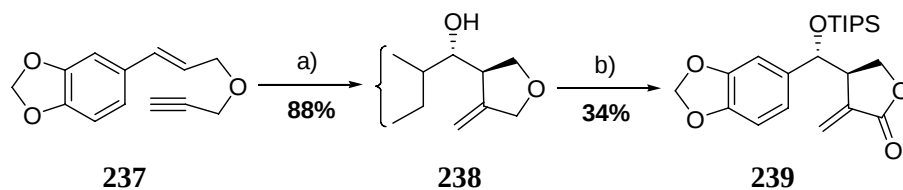
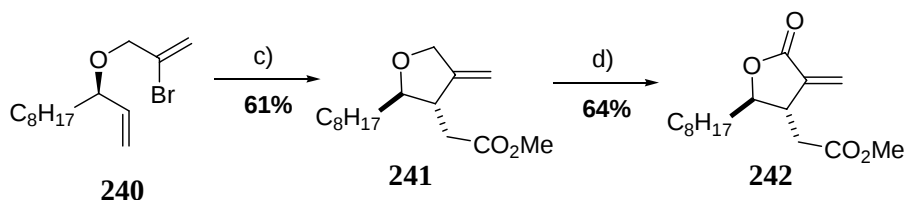


Schéma I-54

⁶³ Charruault, L.; Michelet, V.; Genêt, J.P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4757-4760.

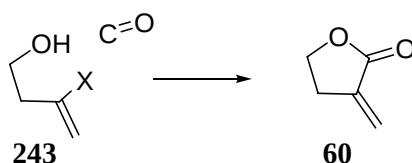
⁶⁴ Aggarwal, V.K.; Davies, P.W.; Schmidt, A.T. *Chem. Commun.* **2004**, 1232-1233.

**Schéma I-54 (suite)** - Réactifs et conditions :

- a) PdCl_2 (10 mol%), TPPTS (30 mol%), dioxane/ H_2O (6/1)
 b) 1. TIPSOTf, 2,6-lutidine, DCM 2. PCC, DCM, 50°C
 c) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol%), PPh_3 (20 mol%), MeOH/MeCN/ H_2O , 2 atm. CO
 d) CrO_3 , pyridine, DCM

I.3.6. Cyclocarbonylation des alcools homoallyliques fonctionnalisés

Cette approche, représentée dans le schéma I-55, consiste en l'insertion du $\text{C}=\text{O}$ par carbonylation catalysée par un métal de transition. Le substrat de départ devient donc un alcool homoallylique substitué en position vinylique par un bon nucléofuge ou encore un alcool homopropargylique ou un allène terminal.

**Schéma I-55**

La première utilisation de cette méthode au départ des alcools homoallyliques a été mise au point par Corey et Hegedus⁶⁵ et utilise le nickel tétracarbonyle.

⁶⁵ Corey, E.J.; Hegedus, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1233-1234.

Le mécanisme proposé en 1981 pour cette réaction est présenté dans le Schéma I-56. Aujourd'hui, nous savons que le nickel s'insère dans la liaison C-Br. La migration 1,1 d'un CO suivie de la perte du bromure et de l'élimination réductrice du nickel conclut cette séquence de réactions.

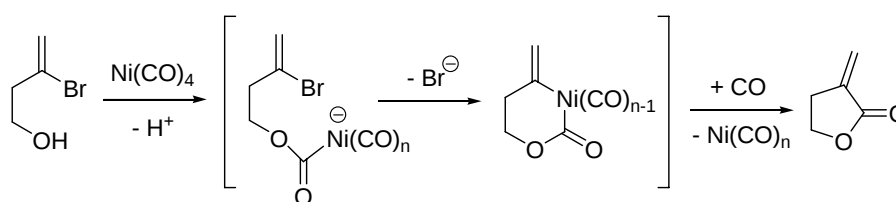


Schéma I-56

Dans le Schéma I-57 sont repris les résultats obtenus par le groupe de Semmelback⁶⁶ et celui de Trost⁶⁷ qui ont amélioré cette méthode en utilisant du $\text{Ni(CO)}_2(\text{PPh}_3)_2$ en présence de triéthylamine. Le groupe de Trost a appliqué la méthode aux adduits obtenus par addition du réactif **249** sur divers carbonyles et généré ainsi une variété de méthylènelactones γ -disubstituées et spironiques **251**.

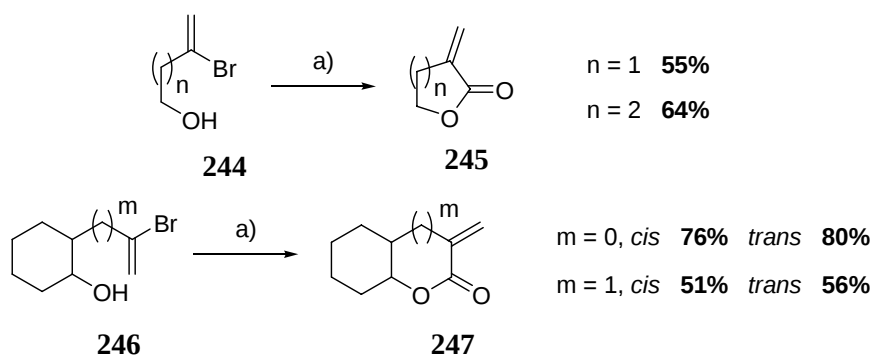


Schéma I-57

⁶⁶ Semmelback, M.F.; Brickner, S.J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1723-1726.

⁶⁷ Trost, B.M.; Copolla, B.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6879-6881.

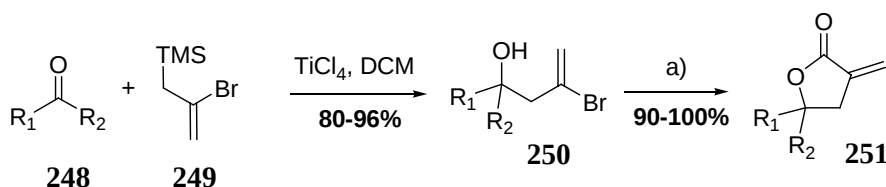


Schéma I-57 (suite) - Réactifs et conditions :
 a) Ni(CO)₂(PPh₃)₂, Et₃N (2 éq.), THF, reflux
 R₁ = H, alkyle
 R₂ = alkyle

Lors de la synthèse du frullanolide **48**, le groupe de Semmelback⁶⁸ a utilisé la même approche à partir du sulfonate **252** (Schéma I-58). Dans ce cas particulier, le système allylique peut être activé sous forme d'un complexe π -allyl-nickel **253** nucléophile. Après réaction avec l'aldéhyde, la cyclocarbonylation génère l' α -méthylène- γ -butyrolactone désirée **48**.

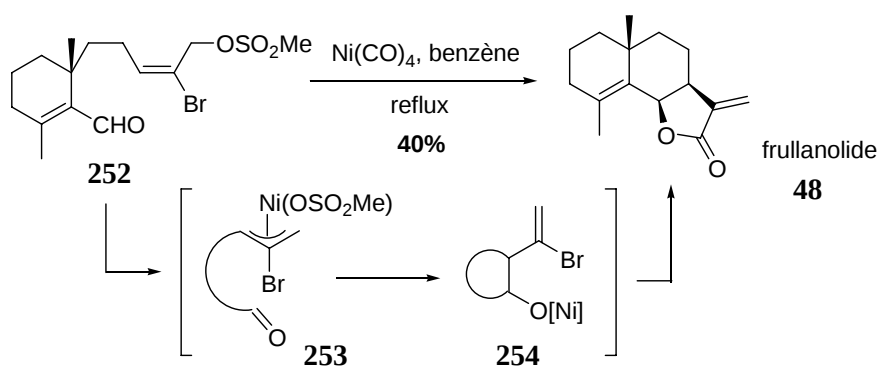


Schéma I-58

La cyclocarbonylation a aussi été effectuée en présence de catalyseur au palladium, par exemple, le tetrakis(triphénylphosphine) palladium(0)⁶⁹, sous pression de CO.

⁶⁸ Semmelback, M.F.; Brickner, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3945-3947.

⁶⁹ Martin, L.D.; Stille, J.K. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3630-3633.

Cette méthode est illustrée dans le Schéma I-59 accompagnée d'une application plus récente à la synthèse du dihydromahubanolide B⁷⁰. Il est intéressant de remarquer qu'à partir de **256e**, on n'obtient que la lactone à cinq chaînons, de préférence à la valérolactone.

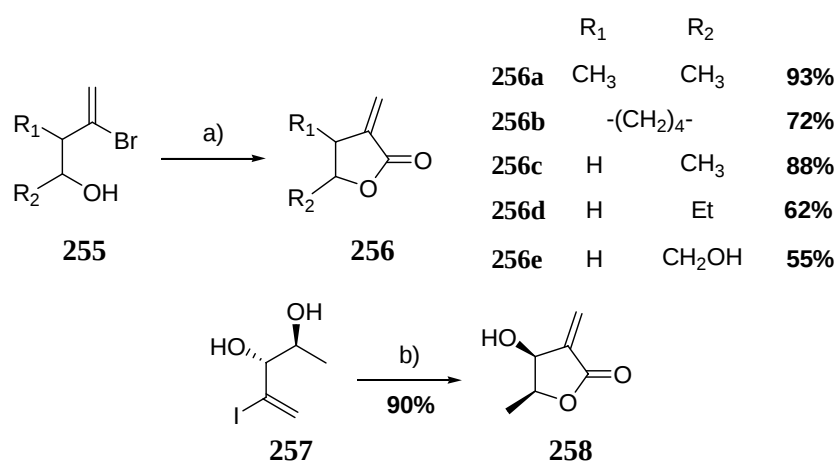


Schéma I-59 - Réactifs et conditions :

- a) CO, Pd(PPh₃)₄ (1 mol%), K₂CO₃ (1.5 éq.), CH₃CN, 70°C.
 b) CO, Pd(PPh₃)₄ (2.5 mol%), Et₃N (2 éq.), CH₃CN, t.a.

Comme mentionné précédemment, la cyclocarbonylation peut également s'effectuer à partir d'une triple liaison. Cette méthode fut notamment la toute première à fournir une α -méthylène- γ -butyrolactone (Schéma I-60). En effet, en 1950, Jones, Shen et Whiting⁷¹ ont réalisé la synthèse des méthylènelactones **260** au départ des alcynols **259**, en présence de nickel tétracarbonyle.

⁷⁰ Adam, W.; Klug, P. *Synthesis* **1994**, 567-572.

⁷¹ Jones, E.R.H.; Shen, T.Y.; Whiting, M.C. *J. Chem. Soc.* **1950**, 230-236.

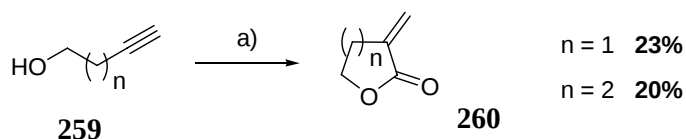


Schéma I-60 - Réactifs et conditions :
 a) Ni(CO)_4 , AcOH, EtOH/ H_2O , 70°C

Quelques années plus tard, une méthode de cyclocarbonylation au palladium fut mise au point⁷² pour la transformation des ω -alcynols **261** en méthylènelactones (Schéma I-61). Ce protocole repose sur l'utilisation de sels de palladium(II) en présence de chlorure d'étain et de triphénylphosphine dans l'acétonitrile sous pression de CO.

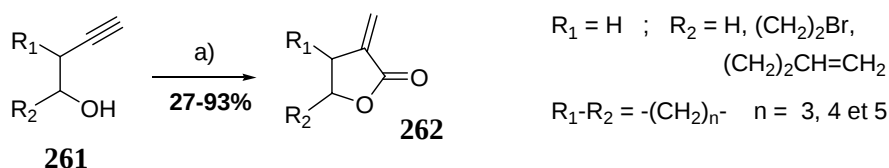


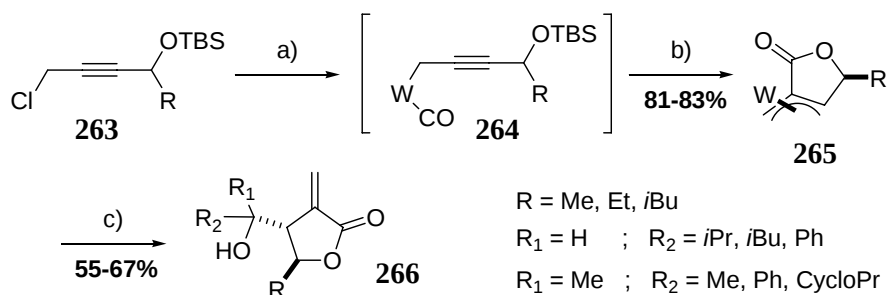
Schéma I-61 - Réactifs et conditions :
 a) PdCl_2 , SnCl_2 (1 éq.), PPh_3 (2 éq.), CH_3CN , CO

Plus récemment, les travaux du groupe de Liu⁷³ ont montré qu'il est possible de synthétiser des α -méthylène- γ -butyrolactones *via* des complexes π -allyl-tungstènes (Schéma I-62; $\text{W} = \text{CpW(CO)}_2$). En effet, à partir du chlorure de propargyle **263**, on peut former le dérivé du tungstène **264** qui cyclise en milieu aqueux acide pour donner les π -allyl-tungstènes **265**. Ces derniers, après traitement avec NOBF_4 puis NaI , réagissent avec divers aldéhydes pour générer les α -méthylène- γ -butyrolactones *anti* **266**.

⁷² Murray, T.F.; Samuel, E.G.; Varma, V.; Norton, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7520-7528.

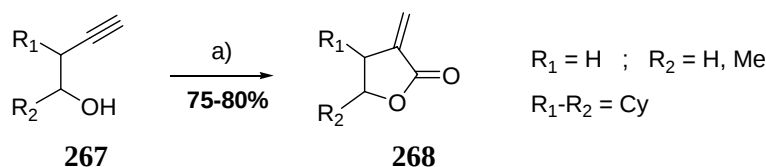
⁷³ a) Chen, C.-C.; Fan, J.-S.; Shieh, S.-J.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Wang, S.-L.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9279-9287.

b) Chen, M.-J.; Narkunan, K.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8311-8318.

**Schéma I-62** - Réactifs et conditions :

- a) $\text{CpW}(\text{CO})_3\text{Na}$, THF, t.a.
 b) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (15 mol%), H_2O (2 éq.), DCM, -40°C
 c) 1. NOBF_4 (1 éq.), CH_3CN 2. NaI (2 éq.) 3. $\text{R}_1\text{R}_2\text{CO}$ (3 éq.)

La formation d' α -méthylène- γ -butyrolactones à partir des ω -alcynols **267** (Schéma I-63) a également été décrite par le groupe de Dupont⁷⁴ en utilisant un sel de palladium(II), en présence du ligand 2-(diphénylphosphino)pyridine et d'acide *para*-toluènesulfonique, dans le toluène, sous pression de CO.

**Schéma I-63** - Réactifs et conditions :

- a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2/2\text{-PyPPh}_2/p\text{-TsOH}/\text{alcynol} = 1/10/100/1000$, toluène, CO (25 atm), 60°C

Le groupe de Kang⁷⁵ a été le premier à décrire la réaction hétéro-Pauson-Khand, impliquant la cycloaddition [2+2+1] de cétones et d'aldéhydes δ -alléniques avec le monoxyde de carbone pour obtenir les α -méthylène- γ -butyrolactones (Schéma I-64).

⁷⁴ Consorti, C.S.; Ebeling, G.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 753-755.

⁷⁵ Kang, S.-K.; Kim, K.-J.; Hong, Y.-T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1584-1586.

En présence de ruthénium tétracarbonyle et sous pression de CO, la cyclocarbonylation forme les méthylènelactones **270** et **272** désirées avec des rendements moyens à bons.

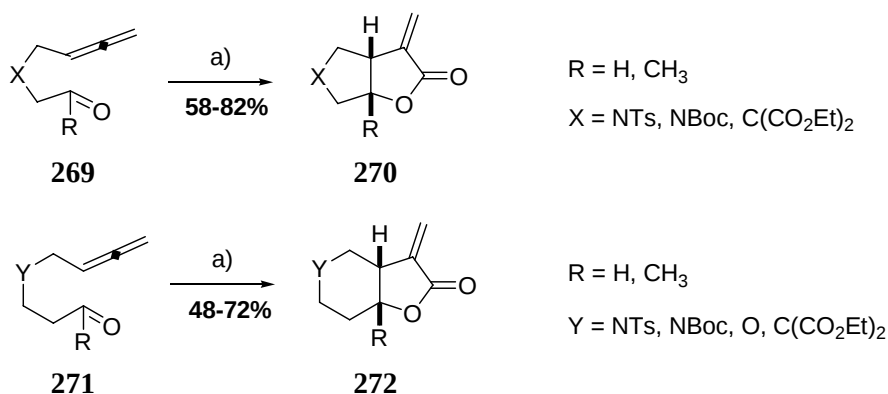


Schéma I-64 - Réactifs et conditions :
 a) $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (1 mol%), CO (20 atm), dioxane, 120°C

La même transformation a été effectuée par le groupe de Yu⁷⁶ en utilisant le molybdène hexacarbonyle (Schéma I-65). En présence de DMSO dans le toluène à 100°C, les α -méthylène- γ -butyrolactones désirées **274** sont obtenues avec des rendements similaires.

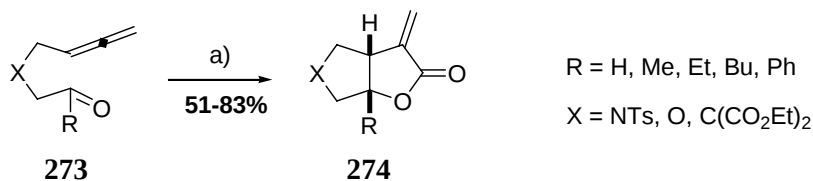
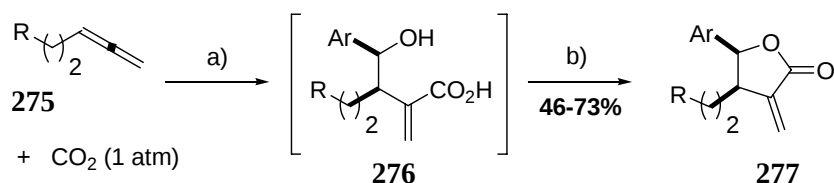


Schéma I-65 - Réactifs et conditions :
 a) $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (1.2 éq.), DMSO (10 éq.), toluène, 100°C

⁷⁶ Yu, C.-M.; Hong, Y.-T.; Lee, J.-H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8506-8509.

Une variante à cette cyclocarbonylation des allènes terminaux a été étudiée par le groupe de Mori⁷⁷. Elle implique l'insertion de CO₂ et d'un aldéhyde aromatique sur de simples allènes terminaux **275** (Schéma I-66). La réaction one-pot consiste en l'addition de Ni(0) et de DBU sous atmosphère de CO₂, puis addition de l'aldéhyde et finalement, traitement acide à reflux pour obtenir les α -méthylène- γ -butyrolactones *syn* **277**.



Ar = Ph, *p*CO₂Me-Ph, *p*CF₃-Ph, *p*F-Ph, *p*CH₃-Ph, *p*MeO-Ph, *m*Me-Ph, *m*MeO-Ph
 R = Ph, BnOCH₂, Cy, Pht, PhtCH₂

Schéma I-66 - Réactifs et conditions :

- a) 1. Ni(cod)₂ (1 éq.), DBU (2 éq.), THF, 0°C 2. ArCHO (2 éq.), t.a.
 b) PPTS, benzène, reflux

I.3.7. α -Méthylénation des γ -butyrolactones

Cette approche, représentée dans le Schéma I-67, consiste en l'addition d'une unité C₁ fonctionnalisée sur la butyrolactone préformée **278**. Cette unité C₁ est ensuite transformée en double liaison exocyclique (route 1). De manière similaire, l' α -méthylbutyrolactone **280** peut également servir de réactif sur lequel un groupement X, qui sera éliminé ultérieurement pour former la double liaison C-C, sera additionné (route 2). La fonction *exo*-méthylène est ainsi générée dans la toute dernière étape de la synthèse.

⁷⁷ Takimoto, M.; Kawamura, M.; Mori, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2599-2601.

La route 1 peut être réalisée par hydroxyméthylation, par aminométhylation et par thio- ou sélénométhylation suivie d'une élimination de l'hétéroatome. En outre, il est aussi possible d'ajouter l'unité C₁ sous forme d'un acide carboxylique et par méthylation décarboxylante, transformer ce dernier en méthylène.

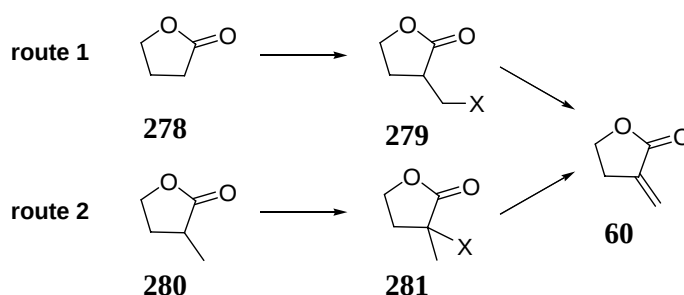


Schéma I-67

I.3.7.1. L'hydroxyméthylation

Cette approche est la première qui ait été mise au point pour l'addition de l'unité *exo*-méthylène sur les butyrolactones. Dans un brevet américain de 1953, McGraw décrit la synthèse de l' α -méthylène- γ -butyrolactone **60**. Par condensation du formiate d'éthyle puis hydrogénation, il obtient l' α -hydroxyméthyl-lactone **282** (Schéma I-68). La déshydratation subséquente forme la méthylène-lactone désirée.

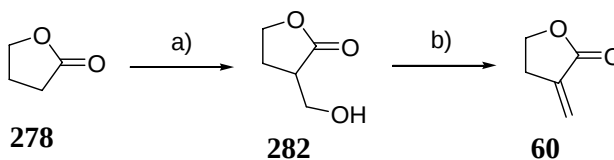


Schéma I-68 - Réactifs et conditions :

- a) 1. NaH, HCO₂Et 2. Ni Raney, EtOH, 100°C, 100 atm
 b) Al₂O₃, 350°C

Un peu plus tard, Minato et Horibe⁷⁸ ont modifié cette séquence pour adoucir les conditions. Après l' α -formylation, la procédure consiste en une réduction au NaBH₄ dans le méthanol suivie de la tosylation de l'alcool **282** et de l'élimination du bon groupe partant ainsi formé (Schéma I-69). Cette méthode a ensuite été appliquée avec succès à la synthèse totale de l'isoalantolactone⁷⁹ et de la carabrone⁸⁰, deux produits naturels contenant une unité α -méthylène- γ -butyrolactone.

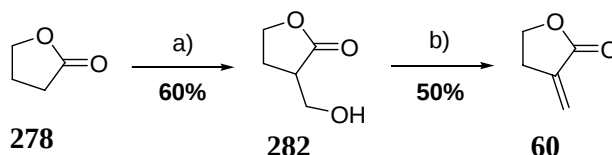


Schéma I-69 - Réactifs et conditions :

- a) 1. NaH, HCO₂Et 2. NaBH₄, MeOH puis H₃O⁺
 b) 1. TsCl, pyridine 2. pyridine, reflux

Cette séquence a également été utilisée par deux groupes pour la synthèse totale de la damsine⁸¹.

Une variante one-pot a été développée par Murray et Reid⁸². Après l' α -formylation, le produit est directement traité par du paraformaldéhyde à chaud (Schéma I-70). Les α -méthylène- γ -butyrolactones correspondantes sont obtenues avec d'excellents rendements.

⁷⁸ Minato, H.; Horibe, I. *Chem. Commun.* **1965**, 531-532 et *J. Chem. Soc. [C]* **1967**, 1575-1577.

⁷⁹ Minato, H.; Nagasaki, T. *Chem. Commun.* **1965**, 377-379.

⁸⁰ Minato, H.; Horibe, I. *Chem. Commun.* **1967**, 358-360 et *J. Chem. Soc. [C]* **1968**, 2131-2137.

⁸¹ a) Kretchmer, R.A.; Thompson, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3379-3380.

b) DeClercq, P.; Vandewalle, M. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3447-3450.

⁸² a) Murray, A.W.; Reid, R.G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 132-133.

b) Murray, A.W.; Reid, R.G. *Synthesis* **1985**, 35-38.

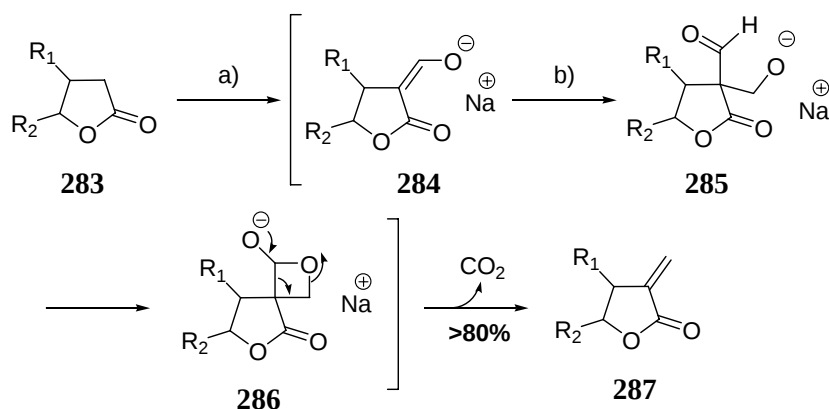


Schéma I-70 - Réactifs et conditions :
a) NaH, HCO₂Et b) (CH₂O)_n, reflux

Une méthode, impliquant la condensation du formaldéhyde gazeux a été décrite par Grieco et Hiroi⁸³. L'adduit hydroxyméthyle **289** est ainsi obtenu avec un excellent rendement. Après conversion en mésylate correspondant, il est éliminé en présence de DBU (Schéma I-71). Cette séquence a été utilisée lors des synthèses totales de la vernolépine⁸⁴, de l'hélénaline⁸⁵ et de la bigelovine⁸⁶.

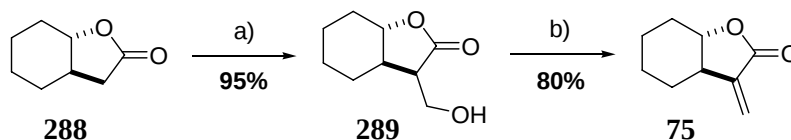


Schéma I-71 - Réactifs et conditions :
a) 1. LDA 2. CH₂O puis H₃O⁺
b) 1. MsCl, pyridine 2. DBU

⁸³ Grieco, P.A.; Hiroi, K. *Chem. Commun.* **1972**, 1317-1318.

⁸⁴ Grieco, P.A.; Hiroi, K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1831-1834.

⁸⁵ Grieco, P.A.; Ohfuné, Y.; Majetich, G.F.; Wang, C.L.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4233-4240.

⁸⁶ Grieco, P.A.; Ohfuné, Y.; Majetich, G.F. *J. Org. Chem.* **1983**, *8*, 360-366.

La formation et l'élimination d'un acétate dérivant de **289** ont servi d'étapes-clefs lors de la synthèse totale du mayolide A⁸⁷. Beaucoup plus récemment, le groupe de Metz⁸⁸ a mis au point une variante one-pot en tube scellé (NaH, paraformaldéhyde, 100°C) pour la synthèse totale de l'ériolanine et de l'ériolangine.

I.3.7.2. L'aminométhylation

La méthode développée par Hutchinson⁸⁹ débute aussi par une α -formylation suivie d'une amination réductrice avec le cyanoborohydrure de sodium en présence de diéthylamine, pour former l' α -aminométhyl-lactone **290** (Schéma I-72). Cette dernière est convertie en l' α -méthylène- γ -butyrolactone désirée **60** par élimination de Hofmann.

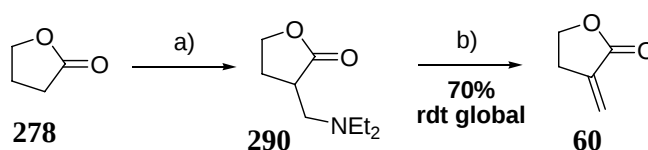


Schéma I-72 - Réactifs et conditions :

- a) 1. EtONa, HCO_2Et 2. NaBH_3CN , Et_2NH puis H_3O^+
 b) 1. MeI 2. NaHCO_3

Une variante de cette méthode a été mise au point en utilisant le sel d'Eschenmoser **294** pour piéger l'énolate de la butyrolactone et former directement l'aminométhyl-lactone **292**, qui est convertie par élimination de Hofmann en l' α -méthylène- γ -butyrolactone correspondante **293** (Schéma I-

⁸⁷ Hiroto, N.; Makoto, I.; Haruyasu, A.; Yasuji, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5911-5914.

⁸⁸ Merten, J.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5991-5994.

⁸⁹ Hutchinson, C.R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1854-1858.

73). Depuis qu'elle a été mise au point, cette méthode a été utilisée couramment pour les synthèses totales⁹⁰⁻⁹⁶.

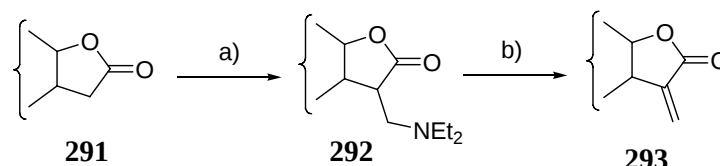
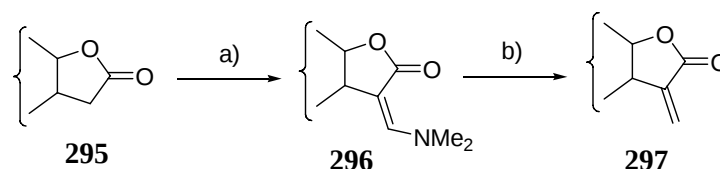


Schéma I-73 - Réactifs :

- a) 1. LDA, THF 2. $\text{NMe}_2^+ \text{I}^-$ **294**
 b) 1. MeI 2. NaHCO_3

Le groupe de Ziegler⁹⁷ a décrit l'utilisation du réactif de Bredereck **298** lors de la synthèse totale de l'aromatine et de la confertine. Après addition de ce réactif sur une lactone, on obtient l'énamine **296** qui est réduite avec l'hydruure de di-isobutylaluminium pour générer l' α -méthylène- γ -butyrolactone correspondante **297** (Schéma I-74). Plus récemment, la synthèse totale du (-)-*trans*-cembranolide a été finalisée de cette façon⁹⁸.



⁹⁰ Danishefsky, S.; Schuda, P.F.; Kitahara, T.; Etheredge, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6066-6075.

⁹¹ Kok, D.; DeClercq, P.J.; Vandewalle, M.E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4553-4557.

⁹² Heathcock, C.H.; Delmar, E.G.; Graham, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1907-1917.

⁹³ Rigby, J.H.; Wilson, J.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8217-8224.

⁹⁴ Rigby, J.H.; Senanayake, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3147-3149.

⁹⁵ La Clair, J.J.; Lansbury, P.T.; Zhi, B.-X.; Hoogsteen, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4822-4833.

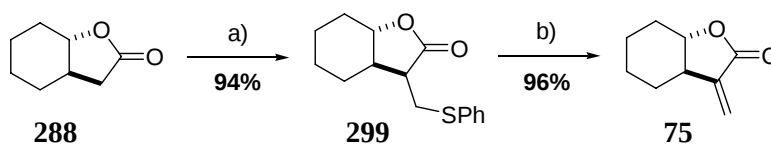
⁹⁶ Mihelcic, J.; Moeller, K.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9106-9111.

⁹⁷ Ziegler, F.E.; Fang, J.M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 825-827.

⁹⁸ Taber, D.F.; Song, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6603-6607.

Schéma I-74 - Réactifs et conditions :a) $t\text{BuO}-\text{CH}(\text{NMe}_2)_2$ **298**, THF, refluxb) 1. DIBAL-H, THF, hexane -78°C à t.a. 2. NH_4Cl aq.*I.3.7.3. La thio- et la sélénométhylation*

Divers dérivés du soufre et du sélénium peuvent aussi être utilisés comme groupes partants. Cette approche, qui a été initiée par Paterson et Fleming⁹⁹, implique la formation de l'énolate silylé qui est ensuite piégé par le chlorométhylphénylsulfure, en présence de dibromure de zinc (Schéma I-75). L' α -thiométhyl-lactone **299** obtenue est transformée en méthylène-lactone correspondante **75** par élimination du sulfoxyde, le tout avec d'excellents rendements.

**Schéma I-75** - Réactifs et conditions :a) 1. LDA 2. TMSCl 3. PhSCH_2Cl , ZnBr_2 b) 1. NaIO_4 2. Δ *I.3.7.4. La méthylénation décarboxylante*

Cette transformation des plus intéressantes fait appel au réactif de Stile **303** (Schéma I-76). Le groupe de Johnson¹⁰⁰ fut le premier à décrire cette séquence qui débute par le traitement de la lactone par le réactif de Stile et qui forme l' α -carboxy-lactone **301**. Cette dernière subit la méthylénation décarboxylante lorsqu'elle est mise en présence de formaldéhyde et de diéthylamine dans un milieu tampon acétate.

⁹⁹ Paterson, I.; Fleming, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 993-994.¹⁰⁰ Martin, J.; Watts, P.C.; Johnson, F. *Chem. Commun.* **1970**, 27.

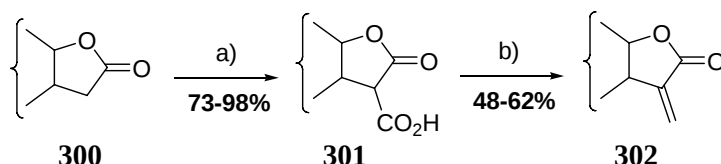


Schéma I-76 - Réactifs :

a) MeOMgOCO₂Me **303** , DMFb) CH₂O, Et₃N, AcOH, AcONa, H₂O

Cette méthode a été utilisée lors de la synthèse totale de très nombreux produits naturels¹⁰¹⁻¹⁰⁹.

D'autres variantes ont été développées, dont celles débutant par une déprotonation suivie de la capture de l'énolate résultant par passage d'un courant de CO₂ dans le milieu. L' α -carboxy-lactone **305** (Schéma I-77) est convertie en α -méthylène- γ -butyrolactone désirée, soit par la séquence: réaction de Mannich - élimination de Hofmann¹¹⁰, soit par l'addition d'un méthylsulfure, décarboxylation et élimination de sulfoxyde¹¹¹.

¹⁰¹ Parker, W.L.; Johnson, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7208-7209.

¹⁰² Parker, W.L.; Johnson, F. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2489-2496.

¹⁰³ Anderson, R.C.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4781-4786.

¹⁰⁴ Roberts, M.R.; Schlessinger, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7626-7627.

¹⁰⁵ Quallich, G.J.; Schlessinger, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7627-7629.

¹⁰⁶ Roberts, M.R.; Schlessinger, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 724-725.

¹⁰⁷ Heathcock, C.H.; Tice, C.M.; Germroth, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6081-6091.

¹⁰⁸ Quinkert, G.; Müller, T.; Königer, A.; Schultheis, O.; Sickenberger, B.; Dürner, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3469-3472.

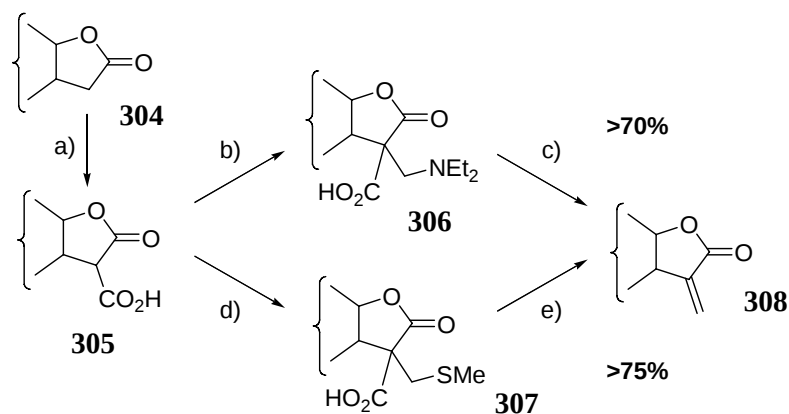
¹⁰⁹ Metz, P.; Stoelting, J.; Luege, M.; Krebs, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2195-2197.

¹¹⁰ a) Grieco, P.A.; Hiroi, K. *Chem. Commun.* **1973**, 500-501.

b) Itsuo, U.; Yoshikuni, Y.; Takayuki, N.; Motoaki, N.; Masashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2015-2018.

c) Murta, M.M.; De Azevedo, M.B.M.; Greene, A.E. *J. Org. Chem.* **1993**, *23*, 7537-7541

¹¹¹ Ronald, R.C. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3831-3834.

**Schéma I-77** - Réactifs et conditions :

- a) LDA, THF, -78°C puis CO₂(g), t.a.
 b) CH₂O, Et₂NH c) AcOH, AcONa, reflux
 d) 1. LDA, THF, -78°C 2. MeSCH₂Cl, HMPT, THF
 e) 1. xylène, reflux 2. MeI puis NaHCO₃

Dans quelques cas, les α -carboxy-lactones ont été traitées avec le réactif d'Eschenmoser et, après décarboxylation et élimination de Hofmann, les α -méthylène- γ -butyrolactones désirées ont pu être isolées avec de bons rendements. Cette séquence a notamment été appliquée à la synthèse totale de l'arteannuine B¹¹² et de la dihydrofastigiline C¹¹³.

1.3.7.5. Transformation des α -méthyl-lactones

Comme mentionné ci-dessus, les α -méthyl-butylolactones **280** peuvent être utilisées comme substrats pour la formation des méthylènelactones. Cette route implique l'addition d'un groupement X qui

¹¹² Lansbury, P.T.; Mojica, C.A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3967-3970.

¹¹³ Lansbury, P.T.; Nickson, T.E.; Vacca, J.P.; Sindelar, R.D.; MeisingerII, J.M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5583-5592.

sera éliminé ultérieurement pour former la double liaison (Schéma I-67, route 2).

Dans presque tous les cas, X est un groupement SePh (Schéma I-78). Le protocole nécessite la formation de l'énolate de la butyrolactone, suivie de la capture de celui-ci par le diphényldisélniure pour obtenir l' α -sélénolactone **310**. Les α -méthylène- γ -butyrolactones désirées **311** sont finalement obtenues par élimination du sélénioxyde.

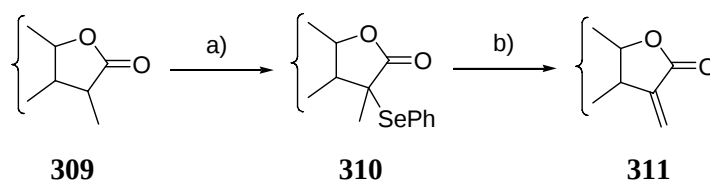
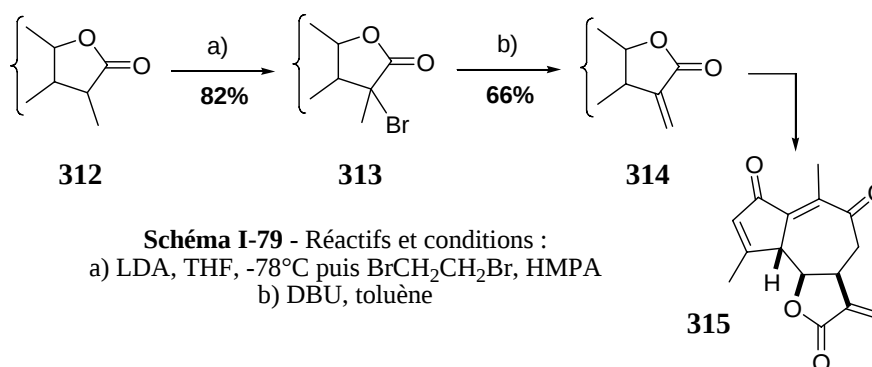


Schéma I-78 - Réactifs et conditions :
 a) LDA, THF, -78°C puis (PhSe)₂, HMPA
 b) H₂O₂, AcOH, THF

Cette méthode a également été utilisée lors de la synthèse totale de plusieurs produits naturels¹¹⁴⁻¹¹⁹ ainsi que pour l'hémisynthèse de nombreuses lactones sesquiterpéniques à partir de la santonine¹²⁰ ou du dihydrocostanolide¹²¹.

- ¹¹⁴ a) Grieco, P.A.; Nishizawa, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 582-583.
 b) Ando, M.; Wada, T.; Kusaka, H.; Takase, K.; Hirata, N.; Yanagi, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4792-4796.
- ¹¹⁵ Grieco, P.A.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1717-1720.
- ¹¹⁶ Carda, M.; Arnó, M.; Marco, J.A. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3655-3662.
- ¹¹⁷ Marco, J.A.; Carda, M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2523-2532.
- ¹¹⁸ Ando, M.; Kusaka, H.; Ohara, H.; Takase, K.; Yamaoka, H.; Yanagi, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1952-1960.
- ¹¹⁹ a) Ando, M.; Isogai, K.; Azami, H.; Hirata, N.; Yanagi, Y. *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 1017-1024.
 b) Blay, G.; Cardona, L.; Garcia, B.; Pedro, J.R. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 1723-1727.
- ¹²⁰ Ando, M.; Ibayashi, K.; Minami, N.; Nakamura, T.; Isogai, K. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 433-445.
- ¹²¹ Yuuya, S.; Hagiwara, H.; Suzuki, T.; Ando, M.; Yamada, A.; Suda, K.; Kataoka, T.; Nagai, K. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 22-30.

Lors de la synthèse de l'oxoisodéhydroleucodine **315**, Greene et Edgar¹²² ont introduit un substituant bromé au lieu du groupe phénylsélénium (Schéma I-79). L' α -bromolactone **313** formée subit une élimination en présence de DBU pour fournir la méthylènelactone correspondante **314**.



I.3.8. Quelques méthodes diverses

Dans cette dernière partie de l'introduction, nous allons présenter quelques méthodes « exotiques » qui ne se classent pas dans les sections précédentes. Ce sont des approches employées beaucoup moins couramment mais qui, de par leur originalité, méritent d'être mentionnées.

I.3.8.1. Les hydrazones et le couplage de Stille

Considérée de manière rétrosynthétique, cette approche consiste en la rupture de la liaison C-C entre le carbonyle et l'*exo*-méthylène (Schéma I-80).

¹²² Greene, A.E.; Edgar, M.T. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1468-1470.

Ce n'est pas une approche classique mais le groupe de Baldwin¹²³ a démontré qu'un couplage de Stille intramoléculaire de ce type permet d'assembler facilement diverses α -méthylène- γ -butyrolactone.

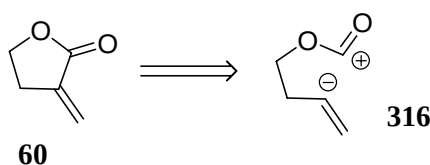


Schéma I-80

La condensation entre un aldéhyde et la 2,4,6-triisopropylbenzène-sulfonylhydrazone **317** suivie d'une réaction de Shapiro génère les alcools **318** qui sont transformés en chloroformates correspondants **319** (Schéma I-81). Ces derniers sont les substrats pour le couplage intramoléculaire de Stille qui forme ainsi les méthylènelactones désirées **320**.

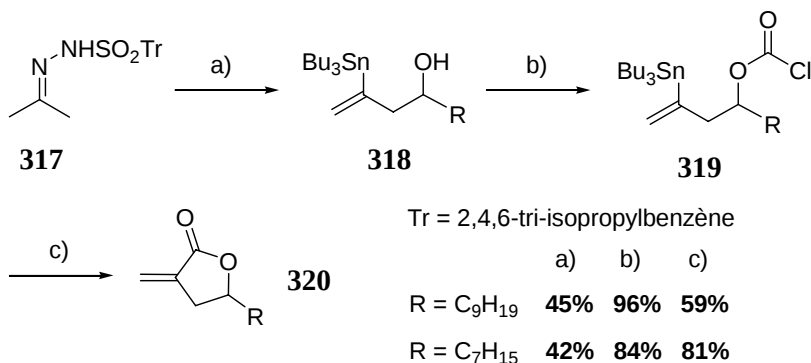


Schéma I-81 - Réactifs et conditions :

- a) 1. BuLi (2.1 éq.), DME, -78°C puis RCHO (1.1 éq.)
 2. BuLi (1.1 éq.) puis Bu₃SnCl (1.2 éq.)
 b) éponge à proton (1.1 éq.), triphosgène (0.34 éq.), Et₂O
 c) PhCH₂Pd(PPh₃)₂Cl (4.5 mol%), DCE

¹²³ Adlington, R.M.; Baldwin, J.E.; Gansäuer, A.; McCoull, W.; Russel, A.T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1697-1699.

Ce couplage de Stille a également été appliqué à la synthèse d' α -méthylène- δ -valérolactones.

1.3.8.2. Les phosphonates et la réaction de Emmons-Horner-Wadsworth

Lors de ces dernières années, le groupe de Janecki a développé plusieurs routes originales pour la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones (Schéma I-82). L'une des étapes-clefs de ces séquences est une oléfination de Horner-Emmons. La première séquence¹²⁴ débute par la dihydroxylation de la double liaison des phosphonates **321** et par cyclisation subséquente, on obtient les lactones **322**. La deuxième séquence¹²⁴ implique l'époxydation de l'oléfine puis l'ouverture de l'époxyde et la cyclisation en milieu acide. La troisième¹²⁵ débute avec les composés nitros **328** et après transformation de ce groupement en alcool, la cyclisation fournit les lactones **330**. La dernière étape est bien entendu l'oléfination qui forme les méthylènelactones désirées **323**, **327** et **331** avec des rendements moyens à bons.

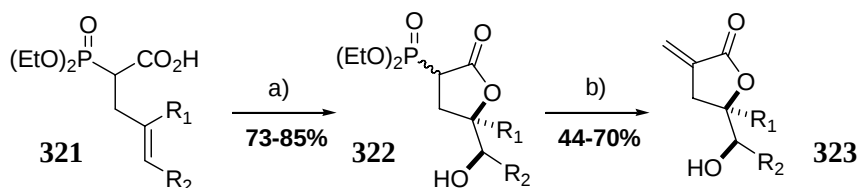
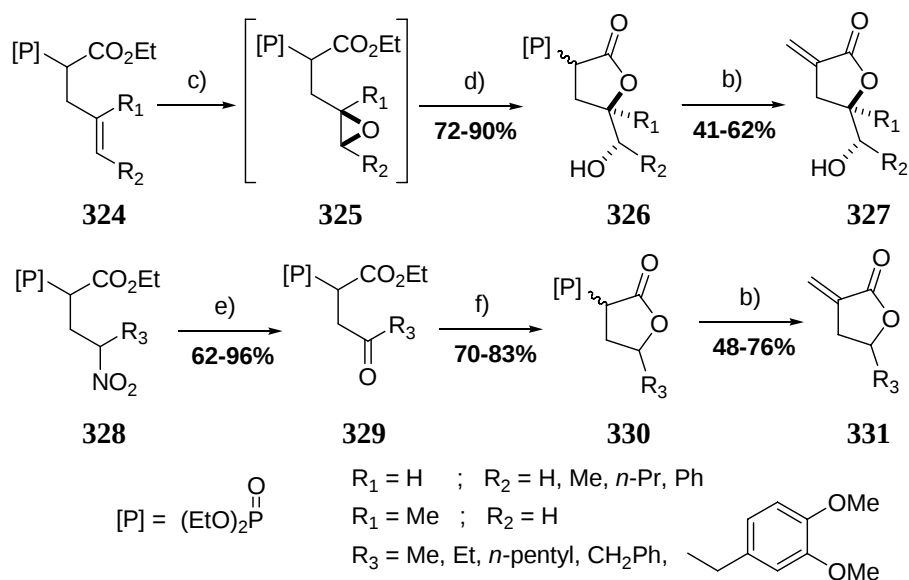


Schéma I-82

¹²⁴ Janecki, T.; Blaszczyk, E.; Studzian, K.; Rózsalski, M.; Krajewska, U.; Janecka, A. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1142-1145.

¹²⁵ a) Blaszczyk, E.; Krawczyk, H.; Janecki, T. *Synlett* **2004**, 15, 2685-2688.

b) Janecki, T.; Blaszczyk, E.; Studzian, K.; Janecka, A.; Krajewska, U.; Rózsalski, M. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1142-1145.

**Schéma I-82 (suite) - Réactifs et conditions :**

- a) OsO_4 cat., NMO, H_2O /acétone b) K_2CO_3 , formoline 36%
 c) *m*-CPBA, DCM d) HClO_4 30%
 e) 1. MeONa/MeOH , t.a. 2. H_2SO_4 , MeOH , -60°C
 f) NaBH_4 , MeOH , NaOH , H_2O puis H_3O^+

Tout dernièrement, cette approche a été étendue à la synthèse énantiosélective d' α -méthylène- δ -valérolactones via une réaction de Michael asymétrique¹²⁶.

1.3.8.3. La réaction de rétro-Diels-Alder

Plusieurs groupes ont utilisé des adduits de Diels-Alder comme une forme cachée de l'*exo*-méthylène¹²⁷.

¹²⁶ Krawczyk, H.; Sliwinski, M.; Kedzia, J.; Wojciechowski, J.; Wolf, W.M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, 17, 908-915.

¹²⁷ a) Haslouin, J.; Rouessac, F. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4651-4654.
 b) Kodpinid, M.; Siwapinyonyos, T.; Thebtaranonth, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4862-4865.

Par exemple, la formation de l'énolate dérivé de **332** suivie de l'addition d'un aldéhyde conduit à un mélange de deux lactones **333** et **334**, épimères en position 4¹²⁸ (Schéma I-83). La réaction de rétro-Diels-Alder, effectuée par pyrolyse éclair (PE) permet d'obtenir les méthylènelactones *anti* **335** et *syn* **336**.

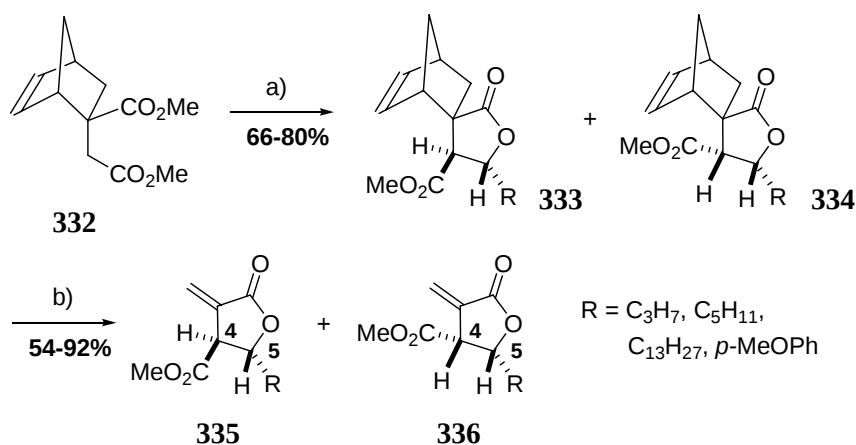


Schéma I-83 - Réactifs et conditions :
 a) LDA, THF-HMPA, -30°C puis RCHO , 0°C à t.a.
 b) PE (500°C , 0,05 mm Hg)

De la même manière, le groupe de Thebtaranonth¹²⁹ a réalisé la synthèse totale énantiosélective de la méthylènelactocine et de certains dérivés à partir d'adduits de Diels-Alder énantiomériquement purs.

¹²⁸ Ghatak, A.; Sarkar, S.; Ghosh, S. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17335-17342.

¹²⁹ Kongsaree, P.; Meepowpan, P.; Thebtaranonth, Y. *Tetrahedron : Asymmetry* **2001**, 12, 1913-1922.

I.3.8.4. Les réarrangements de cyclopropanes

Le groupe de Hudrlik¹³⁰ a démontré que les cyclopropanes tels que **337**, portant un bon groupe partant en α , sont sujets à un réarrangement cationique soit sous catalyse acide, soit en présence de sels d'argent (Schéma I-84). Ce réarrangement génère directement les α -méthylène- γ -butyrolactones correspondantes **341**.

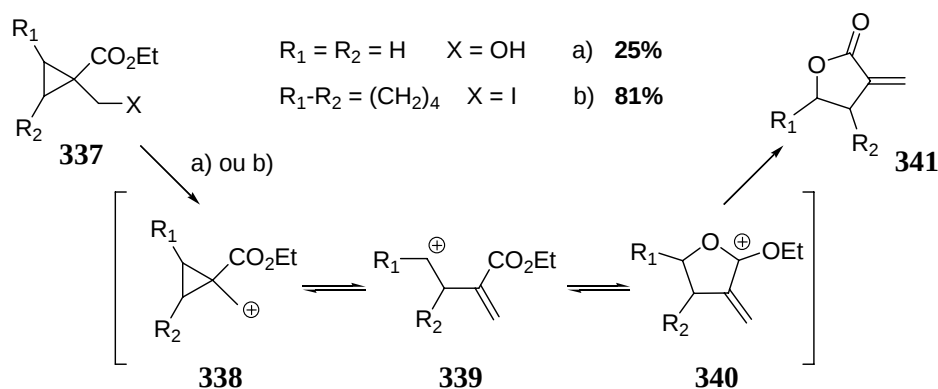


Schéma I-84 - Réactifs et conditions :

- a) HBr, ZnBr₂, 100°C
 b) AgClO₄, H₂O/dioxane, t.a.

La même méthode a été utilisée par le groupe de Hiyama¹³¹. Cette fois, le réarrangement est promu par l'iodure de triméthylsilyle, au reflux du benzène ou du DCM (Schéma I-85). Les α -méthylène- γ -butyrolactones désirées **345** sont obtenues par distillation avec d'assez bons rendements.

¹³⁰ Hudrlik, P.F.; Takacs, J.M.; Chou, D.T.W.; Rudnick, L.R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 786-790.

¹³¹ Hiyama, T.; Saimoto, H.; Nishio, K.; Shinoda, M.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2043-2046.

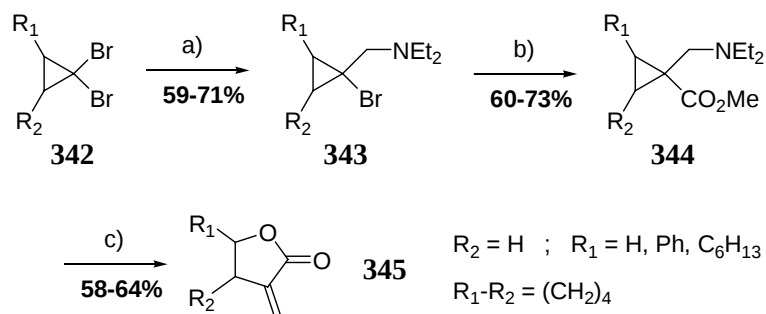


Schéma I-85 - Réactifs et conditions :
 a) BuLi, THF, -95°C puis sel d'Eschenmoser
 b) BuLi, THF, -78°C puis MeOCO₂Me
 c) TMSI, benzène ou DCM, reflux

L'ouverture des cyclopropénones a été étudiée par Mayr et Musigmann¹³². Le traitement de ces petits cycles en milieu acide aqueux conduit à leur ouverture en dérivés acryliques substitués **347** (Schéma I-86). Ceux-ci, en présence de sels d'argent, génèrent les chlorométhylènelactones **348** qui, par réduction au zinc, conduisent aux α -méthylène- γ -butyrolactones désirées **349**.

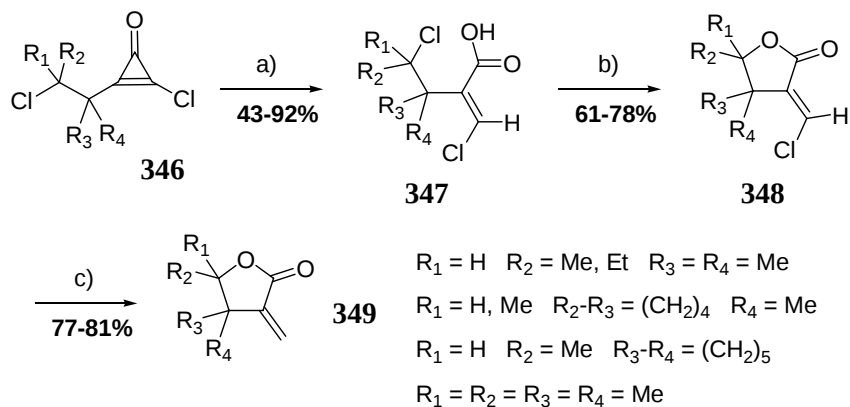
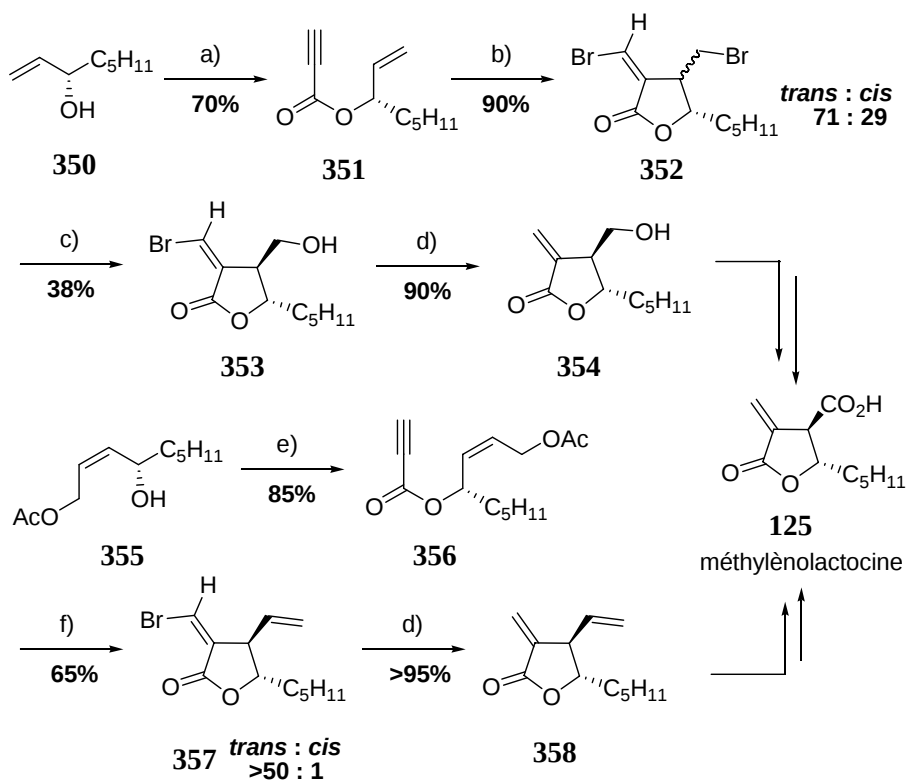


Schéma I-86 - Réactifs :
 a) *p*-TsOH.H₂O, CCl₄ b) AgNO₃, THF/H₂O c) Zn(Ag), MeOH

¹³² Musigmann, K.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1261-1264.

I.3.8.5. Les réactions de cycloisomérisation

Le groupe de Lu¹³³ a décrit l'utilisation des énynes comme précurseurs des α -méthylène- γ -butyrolactones. Par réaction de cycloisomérisation, catalysée au Pd(II), les énynes **351** et **356** peuvent être aisément converties en méthylénelactones correspondantes (Schéma I-87). Les deux approches illustrées ci-dessous ont permis d'effectuer la synthèse totale de la (-)-méthylénolactocine **125**.



¹³³ Zhu, G.; Lu, X. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, 6, 885-892 et *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1087-1089.

Schéma I-87 - Réactifs et conditions :
 a) acide propynoïque, DCC, DMAP, Et₂O
 b) CuBr₂, LiBr, Pd(OAc)₂ (5 mol%), AcOH
 c) CaCO₃, DMSO/H₂O, 100°C puis séparation
 d) Zn(Ag), MeOH, 70°C
 e) acide propynoïque, DEAD, PPh₃, THF
 f) LiBr, Pd(OAc)₂ (5 mol%), AcOH

Plus récemment, le groupe de Sasai¹³⁴ a développé une version asymétrique de cette cycloisomérisation en utilisant un ligand chiral avec le sel de Pd(II) (Schéma I-88). Le ligand chiral **361** donne les meilleurs résultats et les excès énantiomériques obtenus sont très bons.

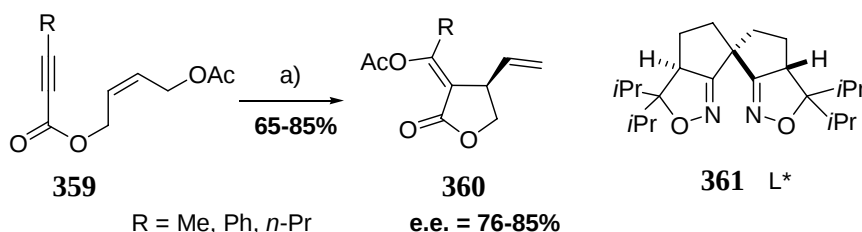


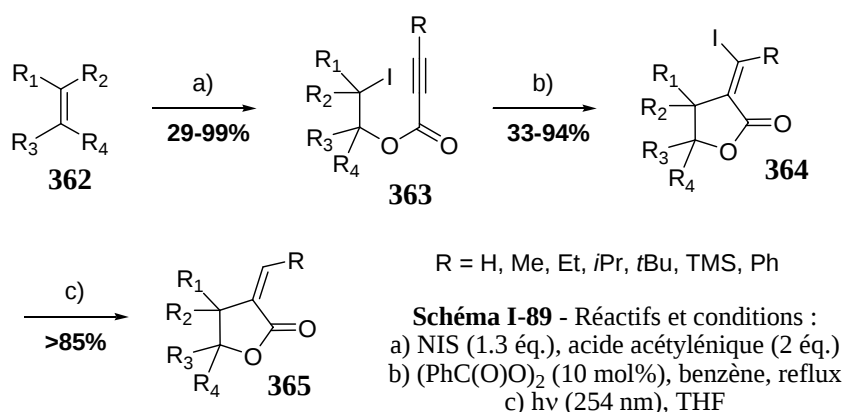
Schéma I-88 - Réactifs et conditions :
 a) Pd(OCOCF₃)₂ (10 mol%), L* (20 mol%), AcOH, 60°C

I.3.8.6. Les cyclisations radicalaires

Le groupe de Weavers a beaucoup étudié la cyclisation des iodoesters **363**. Ce type de substrats est facilement préparé à partir des alcènes **362**. Traité par du peroxyde de dibenzoyle, au reflux du benzène, ils se transforment en iodométhylènelactones correspondantes **364** (Schéma I-89).

¹³⁴ Muthiah, C.; Arai, M.A.; Shinohara, T.; Arai, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5201-5204.

Plus de 25 iodométhylènelactones **364** différentes ont ainsi été obtenues¹³⁵; leur réduction conduisant à d'intéressantes méthylènelactones.



Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse totale de la (-)-méthylènelactocine¹³⁶.

Le groupe de Zard a lui aussi développé une cyclisation radicalaire originale afin d'obtenir diverses α -méthylène- γ -butyrolactones¹³⁷ (Schéma I-90). L'irradiation de xanthates tels que **366**, donne lieu à la formation des radicaux acyles **367**, qui sont capturés intramoléculairement par la double liaison pour générer les lactones **368**. L'unité *exo*-méthylène est obtenue à la fin par élimination du xanthate.

¹³⁵ a) Haaïma, G.; Weavers, R.T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1085-1088.

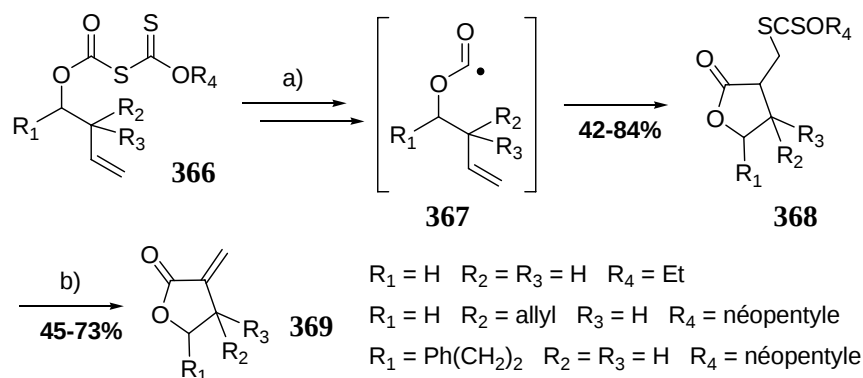
b) Haaïma, G.; Lynch, M.-J.; Routledge, A.; Weavers, R.T. *Tetrahedron*. **1993**, 49, 4229-4252.

¹³⁶ Mawson, S.D.; Weavers, R.T. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11257-11270.

¹³⁷ a) Forbes, J.E.; Zard, S.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2034-2035.

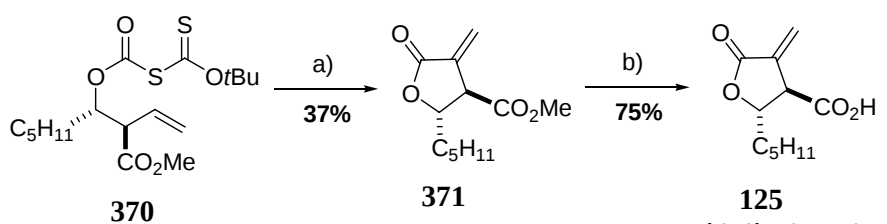
b) Saïcic, R.N.; Zard, S.Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1631-1632.

c) Forbes, J.E.; Saïcic, R.N.; Zard, S.Z. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3791-3802.

**Schéma I-90** - Réactifs et conditions :

a) lampe au tungstène (500W), toluène, reflux
 b) poudre de Cu, Δ , distillation ou DBU, CHCl_3

De cette manière, le xanthate **370**, a pu être aisément transformé en méthylénolactocine **125** (Schéma I-91).

**Schéma I-91** - Réactifs et conditions :

a) 1. lampe au tungstène (500W), toluène, reflux
 2. poudre de Cu, Δ , distillation
 b) HCl, butanone, reflux

méthylénolactocine

I.3.8.7. La réaction de Baylis-Hillman intramoléculaire

Récemment, le DABCO a été employé comme catalyseur d'une réaction de Baylis-Hillman intramoléculaire¹³⁸ conduisant directement à une α -méthylène- γ -butyrolactone (Schéma I-92). L'aldéhyde-acrylate **373** est aisément préparé au départ de l'alcool homoallylique optiquement pur **372**.

¹³⁸ Krishna, P.R.; Kannan, V.; Sharma, G.V.M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6467-6469.

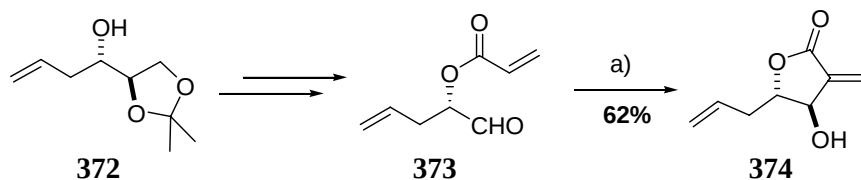


Schéma I-92 - Réactifs et conditions :
a) DABCO, DCM, t.a.

I.3.9. Conclusions

En lisant cette introduction, on remarque qu'il existe une très grande variété de méthodes pour synthétiser les α -méthylène- γ -butyrolactones. Presque toutes les disconnexions possibles de ce cycle à cinq chaînons ont été étudiées. En outre, plusieurs approches sont très couramment utilisées (voir sections I.3.1., I.3.3. et I.3.7.). Toutefois, étant donné les nombreuses activités biologiques intéressantes des méthylènelactones, elles sont encore aujourd'hui une cible de choix pour les chercheurs qui tentent de mettre au point de nouvelles approches faciles, concises et générales.

Dans notre laboratoire, nous cherchons à mettre au point une voie de synthèse de ces lactones qui soit la plus originale et la plus générale possible à partir de l'allylsilane ($R_2 = H$) et de ses dérivés fonctionnalisés (Schéma I-93). L'étape-clef de notre approche est une réaction carbonyle-ène entre cet allylsilane et différents aldéhydes. Tous nos efforts se tourneront donc vers la mise au point d'une synthèse versatile des allylsilanes substitués **377**.

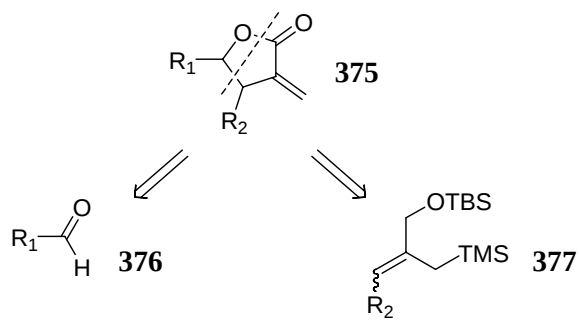


Schéma I-93

